

Maisons-Alfort, le 24 octobre 2002

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
sur un dossier de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie
des coccidiostatiques à base de chlorhydrate d'amprolium
pour les poulets de chair, les poulets reproducteurs, les poulettes destinées à
la ponte, les dindes, les faisans et les pintades**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 16 mai 2002 d'une demande d'avis sur le dossier de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de chlorhydrate d'amprolium pour les poulets de chair, les poulets reproducteurs, les poulettes destinées à la ponte, les dindes, les faisans et les pintades.

Le règlement CE/2205/2001 du 14 novembre 2001 a supprimé l'autorisation de cet additif, l'interdiction entrant en vigueur le 15 mai 2002. Le pétitionnaire dépose un nouveau dossier pour ce produit pour les poulets de chair, les poulets reproducteurs, les poulettes destinées à la ponte, les dindes, les faisans et les pintades.

Ce dossier entre dans le cadre de la directive 70/524/CEE modifiée et doit être établi selon les lignes directrices fixées par la directive 87/153/CEE modifiée.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale », le 15 septembre 2002, l'Afssa rend l'avis suivant.

Considérations relatives au résumé des données du dossier (Section I)

Le produit est une préparation contenant 250 g de chlorhydrate d'amprolium par kilogramme de produit. Il est obtenu par synthèse chimique et se présente sous forme de granulé. La dose préconisée est de 125 mg de produit par kilogramme d'aliment. Le produit possède une activité anti-parasitaire.

Considérations relatives à l'identité, aux caractéristiques, aux conditions d'emploi de l'additif et aux méthodes de contrôle (Section II)

Un certain nombre d'insuffisances a été relevé concernant l'identité, les caractéristiques, les conditions d'emploi et les méthodes de contrôle du chlorhydrate d'amprolium. Elles sont reprises dans la conclusion du présent avis.

Considérations relatives aux études concernant l'efficacité de l'additif (Section III)

L'efficacité du produit a été évaluée au travers des études réalisées selon les espèces, en batterie ou/et en parquets ou/et en conditions terrains.

Les données relatives à ces études sont incomplètes et trop anciennes (réalisées pour la plupart entre 1960 et 1970). L'absence de données brutes pour la plupart des travaux rapportés (publications uniquement) ne permet pas une analyse complète des résultats.

L'efficacité du produit n'est démontrée pour aucune des espèces visées par la demande d'autorisation.

Considérations relatives aux études concernant la sécurité d'emploi de l'additif (Section IV)

Considérations relatives aux études sur les espèces cibles

Les études de tolérance qui sont présentées pour chaque espèce sont anciennes mais ont été réalisées selon les règles de bonne pratique.

Les essais de toxicité aiguë mettent en évidence la tolérance élevée des poulets de chair au chlorhydrate d'amprolium, tolérance proche de celle qu'ils manifestent pour la thiamine mononitrate dont l'amprolium est l'antagoniste. Les résultats des essais de toxicité à dose répétée permettent de voir que la marge de sécurité de l'amprolium est supérieure à 4 fois la dose revendiquée de 125 mg de produit par kilogramme d'aliment.

L'ensemble des essais réalisés chez les poulettes futures reproductrices et les poules pondeuses montre une tolérance de ces animaux vis-à-vis de l'amprolium qui est bonne. La dose de 125 mg de chlorhydrate d'amprolium par kilogramme d'aliment s'avère sans risque identifié pour les poulettes et les poules pondeuses.

La tolérance des dindes de chair et des faisans vis-à-vis du chlorhydrate d'amprolium est excellente. Le rapport dose toxique sur dose utile est respectivement supérieur à 32 et 17. Concernant les pintades, la tolérance au chlorhydrate d'amprolium est au moins deux fois et au plus 10 fois la dose revendiquée.

Les mammifères domestiques manifestent également une très bonne tolérance vis-à-vis du chlorhydrate d'amprolium, ce qui réduit grandement les risques liés à une contamination croisée des aliments. Cependant aucune donnée n'est disponible quant à la tolérance d'autres espèces (cheval, carnivores domestiques, lapin).

Considérations relatives aux études microbiologiques

Le chlorhydrate d'amprolium, molécule chimique analogue de la thiamine (vitamine B₁) possède une activité antiparasitaire. Sa formule chimique ne présente aucune similitude avec les molécules antibiotiques actuellement utilisées en médecine humaine et vétérinaire, son unique utilisation connue étant celle d'anti-coccidien. Elle est considérée comme n'ayant pas d'activité antibactérienne.

Considérations relatives à l'étude du métabolisme et des résidus

De nouvelles données concernant le devenir métabolique du chlorhydrate d'amprolium chez le poulet, le dindon et le rat ont récemment complété (2000) celles très restreintes provenant d'études anciennes fournies dans le cadre du dossier initial.

Dans les anciennes études, il avait été démontré que l'équilibre métabolique était atteint dès 12 heures après l'administration orale continue du produit marqué et que la radioactivité était éliminée très rapidement dans les excréta (81-86 % en 24 heures).

Pour les nouvelles études, conduites selon les bonnes pratiques de laboratoire, la molécule de chlorhydrate d'amprolium était marquée au carbone 14 en position 2 de la pyrimidine, position qui ne permet pas de suivre le devenir de la partie picoline de la molécule dans le cas d'une rupture métabolique survenant au niveau de la liaison carbone-azote.

Le métabolisme du chlorhydrate d'amprolium et la dynamique des résidus ont été étudiés chez les poules pondeuses, les poulettes destinées à la ponte, le dindon, le poulet et le rat. Les animaux ont été soumis à une durée d'exposition du chlorhydrate d'amprolium marqué au ¹⁴C de sept jours minimum.

Le métabolisme du chlorhydrate d'amprolium est similaire chez le poulet et le dindon. La molécule est absorbée et très largement excrétée. Le foie est le tissu cible. Les données obtenues chez le Rat ne permettent pas la comparaison des profils métaboliques avec ceux du poulet et du dindon. L'absence de similitude établie ne permet pas de savoir si les métabolites de ces deux espèces ont été pris en compte dans les études de toxicologie expérimentale, et donc de conclure quant à leur innocuité.

L'identification des résidus représentant plus de 10 % des résidus totaux et l'analyse des résidus qualifiés de non-extractibles ou de résidus liés n'ont pas été réalisés au niveau des excréta et des tissus (foie et muscle), ce qui ne permet pas de caractériser le résidu marqueur.

Considérations relatives aux études sur les animaux de laboratoire

Le chlorhydrate d'amprolium possède une faible toxicité par voie orale chez la Souris, le Rat et le Lapin. Il est non mutagène, non tératogène mais clastogène *in vitro* sur cellules CHO. La substance ne présente pas d'effet néfaste sur la reproduction et le développement de la poule pondeuse et du coq mais peut entraîner une diminution de la taille des portées chez la Souris.

Il est possible de fixer pour ce produit, sur la base des données de toxicité chronique chez le Chien et le Rat, une dose maximale sans effet pour l'Homme de 20 mg/kg/j.

Considérations relatives à l'évaluation de la sécurité pour le consommateur humain

L'innocuité du produit pour le consommateur n'a pu être évaluée en l'absence de caractérisation du résidu marqueur dans le tissu cible et d'éléments de métabolisme comparé du chlorhydrate d'amprolium chez le poulet (ou le dindon) et une espèce de laboratoire.

Considérations relatives à l'évaluation de la sécurité pour le manipulateur

Le chlorhydrate d'amprolium s'est montré non irritant pour la peau et très peu irritant au niveau oculaire chez le Lapin. Il ne présente pas de risque particulier lors de sa manipulation.

Considérations relatives à l'impact environnemental

L'additif est métabolisé en produits dont l'activité biologique est moindre, mais dont la toxicité n'est pas caractérisée, de sorte que le résidu majeur doit prendre en compte le produit et ses métabolites.

L'additif n'est pas de nature physiologique / naturelle et il n'est pas destiné aux animaux de compagnie ou à l'aquaculture.

La PEC (Concentration Environnementale Prévisible) est supérieure à 100 µg/kg dans le lisier, à 10 µg/kg dans les sols et à 0,1 µg/kg dans les eaux courantes et dans les eaux profondes. Une évaluation de phase II est nécessaire.

Le produit est peu toxique pour les organismes terrestres et aquatiques. Les rapports PEC / PNEC calculés en fonction des PEC dans le sol et des PEC dans les eaux de surface sont inférieurs aux valeurs-seuils proposées par l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products ou le Committee for Veterinary Medicinal Products.

Le risque de bio-accumulation (logPow) du chlorhydrate d'amprolium devra être déterminé. Une évaluation de phase IIB pourrait être nécessaire si les résultats ne permettent pas de conclure à l'absence de bio-accumulation.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que :

- les éléments scientifiques fournis dans le dossier de demande d'autorisation de l'additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de chlorhydrate d'amprolium pour les poulets de chair, les poulets reproducteurs, les poulettes destinées à la ponte, les dindes, les faisans et les pintades ne répondent pas aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée et notamment aux lignes directrices. Les points suivants doivent être complétés :

Section II : Identité, caractéristiques, conditions d'emploi de l'additif - méthodes de contrôle

Identité de l'additif

- Indiquer des spécifications concernant le xylène et l'alcool isopropylique,
- Indiquer des spécifications et des résultats de contrôle pour :
 - les éléments toxiques (Pb, Hg, Cd, As),
 - les contaminants microbiens,
 - les dioxines.
- Etudier la granulométrie des particules de diamètre inférieur à 100 µm,
- Réaliser des tests de poussière,
- Indiquer des spécifications pour les remoulages de blé :
 - contaminants microbiens,
 - mycotoxines,

- résidus de pesticides.

Caractéristiques de l'additif

- Préciser la température maximale de stockage. Apporter les éléments de preuve à l'appui de la durée de vie proposée de 2 ans.
- La stabilité dans les prémélanges est notoirement insuffisante. Les incompatibilités chimiques doivent être précisées,
- La nature de l'« adjuvant » doit être indiquée,
- Les durées et la température de stockage des prémélanges doivent être revues : les durées sont surestimées et la température n'est pas précisée,
- La durée du stockage des aliments doit être réduite,
- Le maintien de l'homogénéité doit être étudié dans l'additif et les aliments sous forme farine.

Conditions d'utilisation

- L'âge maximum d'utilisation devrait être mentionné dans le projet de règlement (16 semaines pour les poulets et 12 semaines pour les dindes, âge à préciser pour les pintades et les faisans),
- Dans le dossier, il est fait mention de doses d'utilisation de 62,5 ppm à 125 ppm alors que dans le projet de règlement, seule figure la dose de 125 ppm.

Méthodes de contrôle

- Seules les méthodes validées sont à retenir,

Section III : Etudes concernant l'efficacité de l'additif

- Fournir des études récentes afin de démontrer l'efficacité du produit sur des isolats actuels de coccidies de l'espèce *Gallus gallus*, de la Dinde, du Faisan et de la Pintade,
- Déterminer l'ampleur des résistances des coccidies parasites des volailles visées par la présente demande d'autorisation sur le terrain pour évaluer l'intérêt d'utiliser ce produit dans la prévention des coccidioses aviaires.

Métabolisme et résidus

- Déterminer le résidu marqueur dans le tissu cible,
- Réaliser une étude comparative du métabolisme du chlorhydrate d'amprolium chez le poulet ou le dindon et le rat.

Impact environnemental

- Déterminer le coefficient de partition et le risque de bio-accumulation du produit.

Martin HIRSCH