

Maisons-Alfort, le 11 juin 2003

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur la demande d'autorisation de commercialisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de salinomycine sodium destiné aux poulets à l'engrais

Par courrier reçu le 6 janvier 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 2 janvier 2003 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'avis sur l'autorisation de commercialisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de salinomycine sodium destiné aux poulets à l'engrais.

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 », réuni le 15 avril 2003, l'Afssa rend l'avis suivant.

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

L'additif est une préparation contenant 12 % de salinomycine sodium incorporée sous forme de mycélium (environ 30 %), 4 % de lignosulfonate de calcium (liant) et du sulfate de calcium en tant qu'excipient.

La salinomycine est une molécule antibiotique et antiparasitaire, appartenant à la famille des ionophores, produite par fermentation mettant en œuvre une souche de *Streptomyces albus*. L'additif est destiné à être utilisé comme anticoccidien dans l'alimentation des poulets à l'engrais à la dose de 500 g d'additif par tonne d'aliment correspondant à 60 mg de salinomycine par kilogramme d'aliment.

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 de la salinomycine sodium. Elles sont reprises dans la conclusion du présent avis.

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

L'efficacité de l'additif a été évaluée au travers d'études réalisées en batterie, en parquets et en conditions de terrain.

L'efficacité de l'additif a été démontrée au cours des essais en batterie vis-à-vis d'*Eimeria acervulina*, *E. tenella*, *E. maxima* mais elle n'a pas été déterminée pour les isolats récents d'*E. necatrix* et d'*E. brunetti*. Par ailleurs, certains isolats de coccidies, comme *E. tenella*, sont partiellement ou totalement résistants à la salinomycine sodium.

Quatre essais en parquets ont été réalisés, les deux premiers essais n'étant pas recevables, l'un en raison de son ancienneté, l'autre du fait de l'absence d'information sur l'origine des

coccidies utilisées. Les deux autres études, qui sont recevables, confirment l'efficacité de l'additif sur *E. acervulina*, *E. maxima* et *E. tenella*.

Concernant les essais en conditions de terrain, seule l'étude la plus récente est recevable. *E. tenella* n'ayant pas été mise en évidence dans le bâtiment recevant l'additif, alors qu'elle était identifiée dans le bâtiment recevant l'anticoccidien de référence, l'additif peut être considéré comme au moins aussi efficace que l'anticoccidien de référence.

Aucun résultat relatif à l'efficacité de l'additif sur des isolats récents d'*E. brunetti* et *E. necatrix* n'ayant été fourni, quel que soit le mode d'élevage, la revendication n'est pas justifiée vis-à-vis de ces deux espèces de coccidies.

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

Considérations relatives aux études sur les espèces cibles

Poulet de chair,

Les essais de tolérance à dose orale unique et à doses répétées de salinomycine sodium, quoique anciens (1977-1981), ont été conduits selon les règles de bonne pratique.

Les résultats des essais de tolérance à dose orale unique mettent en évidence une tolérance satisfaisante des poulets de chair, la mortalité n'apparaissant qu'au-delà de 20 mg/kg de poids vif (taux de substance active de 250 mg par kilogramme d'aliment), soit plus de 4 fois la dose recommandée de 60 mg par kilogramme d'aliment.

Les résultats des essais de tolérance à doses répétées montrent que la marge de sécurité pour les poulets de chair n'excède pas 1,5 fois la dose utile de 60 mg par kilogramme d'aliment. A cette dose, la salinomycine sodium s'avère sans risque identifié. A la dose de 90 mg par kilogramme d'aliment, la salinomycine manifeste une toxicité chronique, qui se traduit par une altération de la croissance et de l'efficacité alimentaire, ainsi que par des perturbations hématologiques. La dose de 60 mg par kilogramme d'aliment peut être considérée, compte tenu des données du dossier, comme la dose maximale sans effet.

Futurs reproducteurs et futures pondeuses,

Aucun effet défavorable sur les performances ultérieures de reproduction n'a été identifié suite à l'utilisation de salinomycine sodium sur des volailles reproductrices, même à une dose double de celle préconisée par le pétitionnaire, durant la période de croissance développement. Utilisée pendant la période de ponte-reproduction, la salinomycine sodium affecte de façon dose dépendante la fertilité des volailles et l'éclosabilité des œufs.

Dindes,

Compte tenu des informations de la littérature sur l'importante toxicité de la salinomycine sodium pour l'espèce dinde, il ne s'avère pas nécessaire de mettre en place des études supplémentaires chez cette espèce. En revanche, une information doit être clairement mise à disposition des utilisateurs afin que le risque de contamination croisée soit soigneusement évité.

Autres espèces,

Le risque toxique notable que représente la consommation accidentelle par des chevaux d'un aliment supplémenté en salinomycine sodium (60 mg par kilogramme d'aliment) à destination des volailles doit amener à prendre toute mesure nécessaire afin d'éviter les contaminations croisées.

Les bovins et les porcins sont sensibles à la présence de salinomycine sodium dans leur alimentation, mais à un niveau moindre que les équidés. Le risque lié à la consommation accidentelle de cette substance apparaît donc limité.

Le risque toxicologique secondaire à une contamination croisée avec des aliments volailles supplémentés en salinomycine sodium est limité pour l'espèce canine.

Considérations relatives aux études microbiologiques

La salinomycine est un antibiotique et un anticoccidien de la famille des ionophores qui n'est pas utilisé en médecine humaine ou thérapeutique vétérinaire et dont la formule chimique ne présente aucune similitude avec celles des autres molécules antibiotiques actuellement utilisées. Son spectre d'activité concerne essentiellement les bactéries Gram-positives.

L'absence d'utilisation de la molécule en thérapeutique humaine et animale, de résistance croisée et d'induction de résistance croisée avec les autres molécules antibiotiques, d'effets défavorables sur l'excrétion fécale de certaines bactéries pathogènes par les animaux, ainsi que d'induction de résistance à la molécule chez certaines bactéries intestinales constituent des éléments de sécurité microbiologique favorables à l'usage de la salinomycine comme anticoccidien dans l'alimentation du poulet de chair.

Considérations relatives à l'étude du métabolisme et des résidus

La salinomycine sodium est absorbée et très largement métabolisée chez le poulet. Un grand nombre de métabolites est produit et les trois principaux ont été identifiés à partir des *excreta*, dont un est commun au Poulet et au Rat. Les profils métaboliques des *excreta* et du foie sont qualitativement comparables chez le Poulet d'une part, le Rat et la Souris d'autre part. L'état d'équilibre des résidus tissulaires est atteint au bout de 5 jours d'ingestion répétée de salinomycine.

Les résultats présentés suggèrent que le foie et dans une moindre mesure la peau, avec le tissu adipeux sous-jacent, constituent les tissus cibles. Cependant, les résidus hépatiques sont constitués d'un grand nombre de métabolites différents et il semble difficile de pouvoir dégager dans ce tissu un résidu marqueur pertinent. La proposition du pétitionnaire de considérer la peau et le gras sous-jacent comme tissu cible et la salinomycine inchangée comme résidu marqueur paraît dans ce cas fondée. Toutefois, il convient d'établir de manière plus claire qu'aucun métabolite hépatique n'atteint le seuil de 10 % au cours d'une administration répétée de salinomycine sodium.

Considérations relatives aux études sur les animaux de laboratoire

La salinomycine sodium est modérément toxique par voie orale chez la Souris et le Rat mais non mutagène, non cancérigène et non tératogène.

Il est possible de fixer pour cet additif, sur la base des données de toxicité chronique chez le Chien, une dose maximale sans effet de 0,52 mg/kg/j.

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

Etant donné que les métabolites tissulaires très nombreux n'ont pas été explicitement identifiés mais que leur activité biologique est très inférieure à celle de la salinomycine, une estimation par excès (situation du pire cas) de l'exposition du consommateur fondée sur la radioactivité totale présente dans chaque tissu a été retenue.

Sur la base des concentrations tissulaires mesurées après administration répétée au poulet et abattage sans application d'un temps de retrait et des consommations théoriques indiquées dans les lignes directrices (directive 2001/79/CE), l'exposition quotidienne a été évaluée à 0,168 mg/j. Cette valeur représente 53 % de la dose journalière admissible (DJA). Il peut donc être conclu que l'utilisation de la salinomycine en tant qu'additif chez le poulet dans les conditions requises par le pétitionnaire (60 mg salinomycine par kilogramme d'aliment, sans temps de retrait) ne présente pas de risque pour le consommateur.

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

Expérimentalement, la salinomycine est peu toxique par voie respiratoire chez le Rat (CL50 à 4 h > à 2595 mg/m³), modérément au niveau cutané et oculaire chez le Lapin, à condition de limiter l'exposition (1 h pour la peau, rinçage pour l'œil). Il n'y pas eu de mise en évidence d'un pouvoir antigénique chez le Lapin et le Cobaye par voie orale ou sous-cutanée.

Ces données justifient les recommandations de port de vêtements protecteurs, de masque et de gants et d'éviter d'inhalier et de toucher l'additif.

Considérations relatives à l'impact environnemental

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. Le pétitionnaire n'est pas en mesure d'identifier les principaux composants des résidus, ni *a fortiori*, de déterminer leur vitesse de dégradation.

Une évaluation plus précise de la nature, de la vitesse de dégradation et de la concentration des composants principaux présents dans le lisier et le sol est donc nécessaire. Si cette évaluation ne pouvait être faite, une évaluation de phase IIA serait requise.

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

- les éléments scientifiques fournis par le dossier de réévaluation de l'additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de salinomycine sodium pour les poulets à l'engraissement répondent incomplètement aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée notamment aux lignes directrices fixées par la directive 87/153/CE modifiée,
- les points suivants doivent être complétés :

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

Concernant la fermentation du microorganisme producteur :

- Fournir les fiches techniques des ingrédients des milieux de culture,
- Indiquer les mesures mises en œuvre afin de prévenir et de détecter les contaminations microbiennes au cours de la fermentation,
- Indiquer des spécifications pour les impuretés (homologues A et B, 20-oxo-salinomycine sodium, 20-désoxy- salinomycine sodium).

Concernant l'additif,

- Réduire l'intervalle d'acceptation d'un lot, actuellement de 92,5 % à 107,5 % de la valeur nominale,
- Fournir des résultats de contrôle des impuretés avec des limites de quantification adéquates : arsenic, plomb, mercure, cadmium, dioxines.

Concernant les prémélanges,

- Etudier l'aptitude à conserver leur homogénéité.

Concernant les aliments,

- Etudier l'aptitude à conserver des mélanges homogènes,
- Réduire la durée indiquée de stockage des aliments de 6 mois à 3 mois,
- Lors de l'étude de la stabilité de la salinomycine sodium à la granulation, préciser les conditions de granulation.

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

- Démontrer l'efficacité de l'additif vis-à-vis des isolats récents d'*E. necatrix* et *E. brunetti* afin de pouvoir émettre une revendication de l'additif sur ces deux espèces.

Section IV : Etudes concernant la sécurité d'emploi de l'additif

Etude du métabolisme et des résidus

- Déterminer si un ou plusieurs métabolite(s) hépatique(s) sont susceptibles de dépasser le seuil de 10 % au cours d'une administration réitérée de salinomycine sodium. Dans ce cas procéder à son (leur) identification et vérifier s'il(s) est (sont) produit(s) chez les espèces de laboratoire.

Impact environnemental

- Déterminer la nature, la vitesse de dégradation et la concentration des composants principaux présents dans le lisier et le sol.

Martin HIRSCH