

Maisons-Alfort, le 9 février 2004

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur les nouvelles réponses aux questions posées par la France sur le dossier de réévaluation pour l'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de robénidine pour les poulets, dindes et lapins

Par courrier reçu le 3 juillet 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 1^{er} juillet 2003, par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, d'une demande d'avis sur les nouvelles réponses aux questions posées par la France sur le dossier de réévaluation pour l'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de robénidine pour les poulets, dindes et lapins.

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.

Il est rappelé que l'Afssa :

- dans son avis du 26 septembre 2001 concernant le dossier de réévaluation de cet additif, estimait que les éléments scientifiques fournis ne permettaient pas de répondre aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée et demandait qu'un certain nombre de points concernant l'identité de l'additif, son efficacité et sa sécurité d'emploi soit complété ;
- dans son avis du 5 décembre 2002 concernant les réponses aux questions posées sur le dossier de réévaluation de cet additif, considérait que les réponses apportées étaient satisfaisantes en ce qui concerne l'impact environnemental de l'additif mais insuffisantes en ce qui concerne les études du métabolisme et des résidus qui ne permettaient pas de justifier le choix du résidu marqueur chez le poulet et le dindon.

Le pétitionnaire fournit des informations concernant l'identité, l'efficacité et la sécurité (microbiologique, toxicologique et environnementale) de l'additif.

Après consultation d'experts du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » sur ces nouvelles réponses, l'Afssa rend l'avis suivant.

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

L'additif est une préparation contenant de la robénidine qui est du chlorhydrate de 1,3-bis [(4-chlorobenzylidène)amino]-guanidine produit par synthèse chimique.

La robénidine est actuellement autorisée au niveau européen dans les aliments composés destinés aux poulets et dindons à l'engraissement à une concentration comprise entre 30 et 36 mg par kilogramme d'aliment complet, aux lapins reproducteurs et à l'engraissement à une concentration comprise entre 50 et 66 mg par kilogramme d'aliment complet, avec un temps de retrait de 5 jours.

Considérations relatives à l'identité de l'additif (Section II)

Le pétitionnaire apporte des réponses concernant la spécification de la teneur en robénidine de l'additif (92,5 à 107,5 % de la teneur déclarée), les résultats de dosage du mercure et du cadmium dans l'additif (valeurs inférieures aux limites de détection), la stabilité de la substance active lors de la fabrication d'aliment pour lapins et au cours du stockage d'aliment pour dindons (teneurs mesurées supérieures à 90 % de la teneur initiale) et les méthodes de dosage des résidus dans les tissus animaux.

Les études ont été réalisées selon les bonnes pratiques de laboratoire et les données expérimentales brutes sont fournies.

Considérations relatives à l'efficacité de l'additif (Section III)

Chez le poulet,

Cinq études complémentaires, réalisées en France et aux Pays-Bas entre 1999 et 2003, sur l'efficacité de l'additif vis-à-vis d'isolats récents de coccidies chez le poulet sont proposées. Les données expérimentales brutes de ces essais ne sont pas fournies.

Les résultats montrent l'efficacité de la robénidine à la dose de 33 mg/kg d'aliment pour diminuer l'excrétion d'oocystes et les lésions causées par des isolats récents de coccidies d'origine européenne, et notamment par *Eimaria brunetti*, chez le poulet à l'engraissement. Cependant, certaines espèces de coccidies contenues dans les isolats testés montrent parfois une résistance à l'additif.

Le pétitionnaire ne fournit pas d'essai sur des isolats d'*E. necatrix*, considérant que cette espèce de coccidie est très rare dans les productions de poulets (espèce *Gallus gallus*) à l'engraissement, auxquelles est destiné l'additif. Cette argumentation est recevable.

Chez le dindon,

Aucune information n'est apportée sur l'efficacité de l'additif sur des isolats récents de coccidies chez le dindon élevé en batteries et/ou en parquets.

Chez le lapin,

Trois études sur l'efficacité de l'additif vis-à-vis des coccidies du lapin ainsi qu'une enquête épidémiologique identifiant les coccidies présentes dans les élevages de lapins en France sont présentées. Les données brutes de l'ensemble des essais sont fournies.

Les résultats démontrent l'efficacité de la robénidine à la dose de 66 mg/kg d'aliment complet pour diminuer l'excrétion d'oocystes de coccidies et améliorer les performances zootechniques chez le lapin à l'engraissement.

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

Les études présentées montrent que la robénidine n'induit pas d'antibiorésistance à la molécule elle-même ainsi qu'aux antibiotiques majeurs d'usage thérapeutique testés chez *Enterococcus faecium*, à la dose de 0,8 mg/L correspondant à celle susceptible d'être ingérée par le consommateur humain. Cependant, des doses de 2 à 4 mg/L correspondant aux concentrations présentes dans le tube digestif de l'animal ne sont pas étudiées.

La dissémination et l'excrétion de *Salmonella* spp. et de *Campylobacter* spp. ont été comparées entre des lots témoins et des lots d'animaux traités par la robénidine, pendant deux semaines pour le poulet et 1 mois pour le lapin. Les résultats indiquent que l'usage de robénidine n'augmente ni l'excrétion ni la dissémination de ces micro-organismes pathogènes chez le lapin. L'absence d'augmentation d'excrétion de *Campylobacter* spp. est également démontrée chez le poulet mais aucune conclusion ne peut être donnée concernant *Salmonella* spp.

Le pétitionnaire estime le pourcentage de souches d'*Enterococcus* spp. résistantes à la robénidine (à 32 mg/L) à 0,15 % chez les souches d'origine aviaire et à 43 % chez les souches d'origine cunicole. Il précise également que la résistance de souches d'origine humaine n'a jamais été détectée. Les données justifiant ces affirmations ne sont pas fournies.

Considérations relatives aux études sur animaux de laboratoire

Une étude de reprotoxicité effectuée chez le lapin permet d'estimer la dose sans effet (NOEL) chez la mère et le fœtus à 20 mg/kg/j de robénidine.

Le calcul de la dose journalière admissible (DJA) doit être révisé en tenant compte de la dose sans effet (NOEL) chez le chien et la DJA basée sur les critères microbiologiques.

L'étude de sensibilisation selon Magnusson et Kligman n'est pas fournie.

Considérations relatives à la sécurité du travailleur

Une étude de toxicité aiguë par inhalation chez le rat permet d'estimer la CL₅₀ à 5,2 mg/L, soit près de 200 fois la dose susceptible d'être absorbée par le travailleur.

La fiche de sécurité prévoit le port d'un masque, de gants, de lunettes et de vêtements protecteurs.

Considérations relatives aux études sur l'impact environnemental

Une évaluation révisée des risques environnementaux, basée sur de nouvelles études de toxicité sur des espèces végétales et animales, aquatiques et terrestres, est proposée.

Les niveaux de concentration prévisibles environnementales (PEC) et les risques de bioaccumulation de la robénidine sont faibles. Les résultats de l'évaluation de phase IIA confirment la forte toxicité de la robénidine pour les organismes aquatiques.

Les PEC pour les sols, les eaux de surface et souterraines ont été recalculées en fonction des valeurs du Koc (coefficient de partage avec le carbone organique du sol) et du temps de dégradation. Les risques ont été estimés en fonction des rapports PEC/PNEC (concentration sans effet prévisible sur l'environnement).

Les résultats présentés permettent de considérer que les risques environnementaux (terrestres et aquatiques) liés à la robénidine sont faibles.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que les nouvelles réponses aux questions posées par la France sur le dossier de réévaluation pour l'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de robénidine pour les poulets, dindes et lapins ne sont pas totalement satisfaisantes et doivent être complétées par les éléments suivants :

Section III :

- Compléter le dossier par des études chez le dindon en batteries et/ou en parquets avec des isolats récents européens de coccidies ;
- Fournir les données expérimentales brutes des essais d'efficacité réalisés chez les poulets à l'engraissement ;

Section IV :

Etudes relatives aux aspects microbiologiques

- Rechercher l'induction potentielle de résistance croisée avec les antibiotiques d'usage thérapeutique aux doses susceptibles d'être présentes dans le tube digestif de l'animal (2 à 4 mg/L) ;
- Vérifier l'effet de l'additif sur la dissémination ou l'excrétion de *Salmonella* spp. chez le poulet à l'engraissement ;
- Fournir les données relatives à l'absence de résistance de souches d'*Enterococcus* spp. d'origine humaine à la robénidine ;

Etudes sur les animaux de laboratoire

- Réviser le calcul de la dose journalière admissible ;
- Fournir les résultats du test de sensibilisation cutanée selon Magnusson et Kligman.

Martin HIRSCH