

Maisons-Alfort, le 19 avril 2004

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
sur les réponses aux questions posées par la France sur le dossier
de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie des vitamines,
pro-vitamines, substances à effet analogue chimiquement bien définies
à base de 25-hydroxycholécalférol destiné aux poulets de chair, aux
dindons et aux poules pondeuses**

Par courrier reçu le 8 décembre 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 2 décembre 2003 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, d'une demande d'avis sur les réponses aux questions posées par la France sur le dossier de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie des vitamines, pro-vitamines, substances à effet analogue chimiquement bien définies à base de 25-hydroxycholécalférol destiné aux poulets de chair, aux dindons et aux poules pondeuses.

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 2001/79/CE modifiée.

L'additif est une préparation contenant 1,25 % de 25-hydroxycholécalférol (25-OH-D3), sur support d'huile de coton, avec un émulsifiant (acide gras), un anti-mottant (silice colloïdale) et deux antioxydants (BHT et acide citrique). Les doses recommandées par le pétitionnaire sont pour le poulet de chair, la poule pondeuse et le dindon, de respectivement 40 à 70 µg, 40 à 75 µg et 45 à 100 µg de substance active par kilogramme d'aliment.

Il est rappelé que l'Afssa, dans son avis du 25 avril 2003, considérait que :

- le 25-OH-D3 présentait une activité biologique de 1,5 à 6 fois plus élevée que celle de la vitamine D₃ et que l'équivalence d'activité biologique entre ces deux substances avancée par le pétitionnaire était inexacte ;
- le dossier de demande d'autorisation de cet additif devait être complété par des études supplémentaires sur l'identité de l'additif, les doses d'emploi préconisées et la tolérance chez les poulets de chair et les poules pondeuses.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé «Alimentation animale », réuni le 13 avril 2004, l'Afssa rend l'avis suivant.

Réponses relatives à l'identité, aux caractéristiques et aux conditions d'emploi de l'additif

Le pétitionnaire précise le lieu et le procédé de fabrication de l'additif ainsi que la fourchette de concentration du 25-OH-D3 dans l'additif (90 à 116 % de la valeur nominale). Compte tenu des résultats d'analyse présentés, cet intervalle de concentration devrait être réduit.

Une étude de stabilité du 25-OH-D3 a été réalisée dans 3 types de prémélanges vitaminiques (simple, avec des oligo-éléments et 10 % de chlorure de choline ou avec des oligo-éléments et des sels minéraux) pendant un mois à 25 et 35 °C et trois mois à 25 °C. Les résultats indiquent une stabilité insuffisante de l'additif dans les prémélanges contenant des oligo-éléments et du chlorure de choline et/ou des sels minéraux.

Les résultats de granulométrie présentés ne sont pas cohérents avec les données analytiques fournies, qui montrent une proportion importante de particules ayant un diamètre inférieur à 10 µm. Le test de poussières réalisé (test de Heubach) permet de classer l'additif comme étant « hautement poussiéreux ».

Les éléments d'information apportés sur les teneurs en mycotoxines dans l'huile de coton et de dioxines dans la silice colloïdale sont satisfaisants.

Des résultats de dosage de l'additif dans les aliments du commerce sont fournis. Cependant, ceux-ci ne peuvent se substituer à une étude de stabilité et d'homogénéité de l'additif dans les aliments.

Réponses relatives à l'efficacité de l'additif chez le poulet

Considérant qu'il existe une équivalence d'activité entre le 25-OH-D3 et la vitamine D₃, le pétitionnaire justifie les doses d'additif qu'il préconise en se fondant sur les doses de vitamine D₃ autorisées. A cet effet, il présente une comparaison des résultats d'efficacité du 25-OH-D3 et de la vitamine D₃ sur la croissance et l'indice de consommation de poulets. Cette comparaison montre une efficacité similaire des deux substances pour des doses identiques.

Cependant, bien que ces résultats démontrent une équivalence d'efficacité zootechnique entre le 25-OH-D3 et la vitamine D₃, ils ne permettent pas, d'une part, de motiver une recommandation d'apports de 25-OH-D3 supérieurs à 35 µg/kg d'aliment complet et, d'autre part, de démontrer une équivalence d'activité biologique entre ces deux substances justifiant l'emploi de la même unité internationale.

Réponses relatives à la sécurité d'emploi de l'additif

Chez le poulet de chair,

Le pétitionnaire ne fournit pas d'étude sur la relation dose-réponse entre la dose maximale recommandée et dix fois cette dose et le pourcentage de mortalité et les lésions rénales du poulet, considérant entre autres que la 25-OH-D3 et la vitamine D₃ ont des activités identiques.

Cet argument n'est pas recevable dans la mesure où deux essais présentés dans le dossier initial montraient qu'une dose de 690 µg de 25-OH-D3 par kilogramme d'aliment complet (soit près de 10 fois la dose maximale recommandée) induisait, d'une part, une détérioration du poids vif des animaux et, d'autre part, des calcifications rénales chez 96 % des oiseaux autopsiés. Ces effets délétères n'étaient pas observés lorsqu'une dose identique de vitamine D₃ était utilisée.

Une étude dose-réponse reste nécessaire pour préciser la marge de sécurité réelle chez le poulet.

Chez la poule pondeuse,

Les résultats d'une étude publiée dans *British Poultry Science* en 1986 montrent que l'ajout d'une dose de 2500 µg de vitamine D₃ par kilogramme d'aliment, pendant 4 mois, ne modifie pas la fertilité des poules pondeuses ni l'éclosivité de leurs œufs ni le poids des poussins à 4 semaines. L'emploi d'une dose de 5000 µg/kg d'aliment complet entraîne cependant une détérioration significative de la fertilité des animaux.

Les doses de vitamine D₃ testées correspondent à 35 et 70 fois la dose maximale de 25-OH-D3 recommandée par le pétitionnaire et assurent une marge de sécurité suffisante pour garantir l'innocuité de l'additif chez les poules pondeuses.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que les réponses apportées par le pétitionnaire sur le dossier de demande d'autorisation de l'additif de la catégorie des vitamines, pro-vitamines, substances à effet analogue chimiquement bien définies à base de 25-hydroxycholécalférol destiné aux poulets de chair, aux dindons et aux poules pondeuses sont insuffisantes et doivent être complétées par les points suivants :

Section II :

- Etudier l'homogénéité et la stabilité de la substance active dans les aliments ;
- Réduire l'intervalle d'acceptation des lots d'additif (actuellement 90 à 116 % de la valeur nominale) ;

Section III :

- Justifier la recommandation d'apports de 25-OH-D3 supérieurs à 35 µg/kg d'aliment complet ;

Section IV :

- Préciser la marge de sécurité d'emploi de l'additif chez les poulets de chair.

Par ailleurs, l'Afssa estime que :

1. la stabilité de l'additif dans les prémélanges contenant des oligo-éléments, des minéraux et/ou du chlorure de choline n'est pas suffisante pour répondre aux conditions de stockage rencontrées dans la pratique ;
2. les éléments apportés par le pétitionnaire ne permettent pas de justifier une équivalence d'activité biologique entre le 25-OH-D3 et la vitamine D₃. Les doses de 25-OH-D3 doivent donc être exprimées en µg/kg et non en unité internationale.
3. en raison du caractère « hautement poussiéreux » de l'additif, le port du masque doit être recommandé lors de sa manipulation.

Martin HIRSCH