

Maisons-Alfort, le 23 juillet 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 18 mai 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 14 mai 2004 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.

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.

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 ;
- dans son avis du 9 février 2004, concernant les nouvelles réponses aux questions posées sur le dossier de réévaluation de cet additif, considérait que les réponses apportées étaient insuffisantes en ce qui concerne son efficacité et sa sécurité (études microbiologiques et études sur animaux de laboratoire).

Le pétitionnaire fournit des informations concernant l'efficacité et la sécurité (microbiologique et toxicologique) 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 à l'efficacité de l'additif (Section III)

Chez le poulet,

Dans son précédent avis, l'Afssa demandait que les données expérimentales brutes des essais réalisés chez le poulet soient fournies.

Le pétitionnaire ne transmet pas les données brutes des essais d'efficacité chez les poulets à l'engraissement mais fournit une attestation du responsable des travaux précisant que les données brutes sont disponibles sur demande.

Chez le dindon,

Dans son précédent avis, l'Afssa considérait que des études chez le dindon devaient être conduites en batteries et/ou en parquets avec des isolats récents européens de coccidies.

Aucune étude nouvelle n'est apportée sur ce point. En l'état actuel du dossier, seul un essai récent en parquet inclut des lots témoin non infecté et témoin infecté et peut être validé pour démontrer l'efficacité de l'additif chez les dindons. Cependant, cet essai indique que les oiseaux infectés (non supplémentés et supplémentés avec l'additif) présentent des poids moyens finaux inférieurs à celui des oiseaux non infectés (témoin).

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

Considérations relatives aux études microbiologiques

Dans son précédent avis, l'Afssa demandait que 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 soit recherchée, que l'effet de l'additif sur la dissémination ou l'excrétion salmonellique chez le poulet soit vérifié et que des données relatives à l'absence de résistance à la robénidine de souches d'*Enterococcus spp.* d'origine humaine soient fournies.

Le dossier n'apporte aucun élément scientifique nouveau ou argumentation recevable permettant de démontrer l'absence d'induction de résistance croisée avec les antibiotiques d'usage thérapeutique et de dissémination ou d'excrétion de *Salmonella spp.* chez le poulet à l'engraissement.

L'éventuel développement de résistance croisée aux antibiotiques d'usage thérapeutique n'a pas été abordé dans les deux études de développement de résistance à la robénidine des bactéries de la microflore digestive et reste nécessaire. Par ailleurs, seule une étude sur des poulets inoculés de façon contrôlée avec des salmonelles permettrait de répondre de façon définitive sur la dissémination ou l'excrétion de *Salmonella spp.* chez le poulet à l'engraissement.

Les données relatives à l'absence de résistance à la robénidine de souches d'*Enterococcus spp.* d'origine humaine ont été fournies. Les souches étudiées (isolées entre 1999 et 2000) sont sensibles à la robénidine (concentration minimale inhibitrice de 4 mg/L).

Considérations relatives au métabolisme et aux résidus

Dans un précédent avis, l'Afssa considérait que les études du métabolisme et des résidus ne permettaient pas de justifier le choix du résidu marqueur chez le poulet et le dindon.

Les données transmises depuis permettent de conclure à l'analogie des voies métaboliques de la robénidine chez le poulet, le dindon et le rat et de retenir la robénidine comme le résidu marqueur chez ces deux premières espèces.

Considérations relatives aux études sur animaux de laboratoire

Dans son précédent avis, l'Afssa demandait que le calcul de la dose journalière admissible (DJA) soit révisé et que les résultats du test de sensibilisation cutanée selon Magnusson et Kligman soient fournis.

Le calcul de la dose journalière admissible (DJA) doit être révisé en tenant compte de la dose sans effet (NOEL) chez le chien.

Une étude de sensibilisation maximalisée selon Magnusson et Kligman conduite selon les bonnes pratiques de laboratoire montre que l'additif n'entraîne pas de réaction de sensibilisation.

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 ;

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 ;

Etudes sur les animaux de laboratoire

- Réviser le calcul de la dose journalière admissible.

Martin HIRSCH