

Maisons-Alfort, le 7 juin 2005

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur le dossier de demande d'autorisation d'un produit azoté à base de L- arginine obtenu par fermentation et destiné à tous les animaux

Par courrier reçu le 13 décembre 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 10 décembre 2004, par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, d'une demande d'avis sur le dossier de demande d'autorisation d'un produit azoté à base de L-arginine obtenu par fermentation et destiné à tous les animaux.

Ce dossier entre dans le cadre de la directive 82/471/CEE modifiée concernant certains produits utilisés dans l'alimentation des animaux et doit être établi selon les lignes directrices fixées par la directive 83/228/CEE du Conseil du 18 avril 1983.

Le produit azoté à base de L-arginine est produit par un mutant de l'espèce *Corynebacterium glutamicum* (ATCC 13870). Il est préconisé à la dose maximale d'incorporation de 5 % dans les aliments chez toutes les espèces animales.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale », réuni le 14 avril 2005, l'Afssa rend l'avis suivant.

Chapitre I - Micro-organisme, milieu de culture et procédés de fabrication - Caractéristiques du produit - Présentation et conditions d'emploi - Méthodes de contrôle

De nombreuses insuffisances ont été relevées concernant la description du micro-organisme et du milieu de culture, les caractéristiques du produit, sa présentation et ses conditions d'emploi. Elles sont rappelées dans la conclusion de cet avis.

Chapitre II – Etudes nutritionnelles du produit

La L-arginine est un acide aminé dont l'essentialité dépend de l'espèce animale, et dont la synthèse peut s'avérer limitante dans des situations particulières d'élevage (maladie, stress) ou certains stades physiologiques.

Pour la truie en gestation, trois essais sont présentés. Ils ne sont pas recevables : absence de la composition en matières premières des régimes, absence de la teneur en arginine mesurée dans les régimes témoins et expérimentaux.

Pour toutes les espèces, des articles bibliographiques présentent des acquis scientifiques sur l'arginine en général mais la bioéquivalence entre l'arginine présentée dans ces publications et l'arginine objet de la demande, n'est pas démontrée.

Le pétitionnaire se fonde sur les recommandations du National Research Council, des données non publiées et des articles publiés pour argumenter que le taux d'arginine recommandé est variable selon les espèces, le stade physiologique et les conditions d'élevage. Il demande par ailleurs une autorisation pour un taux maximal d'incorporation du produit dans la ration journalière de 5 %, qui se situe très au-delà des besoins physiologiques. L'intérêt nutritionnel de cette dose n'est prouvé ni par des essais, ni par des références bibliographiques. Cette proposition de dose maximale n'est donc pas recevable.

Chapitre III – Etudes concernant les conséquences biologiques de l'utilisation du produit dans l'alimentation des animaux

Aucune étude de tolérance, incluant notamment une dose supérieure à la dose maximale préconisée d'incorporation de produit dans l'aliment, n'a été réalisée. Il est donc impossible

dans ces conditions de fixer des taux maximaux d'incorporation du produit dans la ration journalière, exempts d'effets défavorables chez toutes les espèces animales.

A la dose maximale préconisée, une absence d'effet négatif sur la fertilité et la reproduction des espèces cibles doit être démontrée, ainsi qu'une absence d'effets sur les micro-organismes de la flore digestive, et sur la colonisation du tube digestif par des micro-organismes pathogènes.

L'ensemble de ces démonstrations doit concerner le produit, et non de l'arginine pure.

Aucune étude recherchant, dans les conditions pratiques d'emploi proposées, des résidus éventuels de l'arginine dans les produits comestibles d'origine animale et des résidus éventuels de l'arginine dans les excréta n'a été réalisée ce qui est justifié, par la nature de l'arginine.

Considérations relatives aux études sur animaux de laboratoire,

Les différentes études toxicologiques ont été menées conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Le métabolisme de l'arginine chez les Mammifères, aujourd'hui parfaitement connu, a fait l'objet d'une revue bibliographique et ne nécessite pas d'études complémentaires.

Le produit, objet de la demande, n'est pas mutagène.

Les études de toxicité à moyen terme (90 jours) n'ont été effectuées que sur une seule espèce, le Rat, au lieu de deux espèces dont l'une n'appartenant pas à l'ordre des Rongeurs. Les études montrent que la dose sans effet du produit est de 2,5 % chez le Rat.

Les études de toxicité à long terme et de cancérogenèse n'ont été effectuées que sur une seule espèce, la Souris, au lieu de deux espèces dont l'une n'appartenant pas à l'ordre des Rongeurs. L'étude de toxicité à long terme et de cancérogenèse par voie orale (1 an) réalisée chez la Souris n'est pas recevable car le produit administré n'est pas celui objet de la demande. De plus, le produit n'a pas été administré à au moins deux taux d'incorporation différents dans la ration alimentaire, la durée de l'essai est inférieure à 80 semaines et aucun des lots d'animaux ne contient de sujets de sexe mâle.

Aucune étude de reproduction sur deux générations en ligne directe, combinée ou non à une étude d'embryotoxicité comprenant la tératogenèse, n'a été effectuée.

Considérations relatives aux études concernant le milieu ambiant,

Il n'y a pas d'évaluation environnementale dans le dossier. Cependant, il n'y a pas de risque environnemental prévisible en raison de la nature de la substance.

Chapitre IV : Autres études appropriées

Aucune autre étude appropriée n'a été effectuée, notamment concernant les phénomènes d'allergie, d'irritation de la peau et des muqueuses oculaires, respiratoires ou digestives. Le pétitionnaire argumente cette absence d'étude par le fait qu'aucun effet délétère n'a été rapporté suite à sa très large utilisation en alimentation humaine, notamment comme complément alimentaire aux Etats-unis, en Grande-Bretagne et au Japon. Le pétitionnaire propose néanmoins, pour assurer la sécurité des travailleurs, le port de lunettes de protection, de gants de protection et de masque.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que les éléments scientifiques fournis dans le dossier de demande d'autorisation d'un produit azoté à base de L-arginine obtenu par fermentation et destiné à tous les animaux sont insuffisants pour pouvoir conclure et qu'un certain nombre de points nécessitent d'être complétés :

Chapitre I - Micro-organisme, milieu de culture et procédés de fabrication - Caractéristiques du produit - Présentation et conditions d'emploi - Méthodes de contrôle

Micro-organisme

- Décrire les propriétés biologiques,
- Renseigner l'innocuité,

- Préciser les conditions physico-chimiques lors des étapes du processus de fabrication qui permettent de s'assurer de l'absence de survie de la souche en dehors du fermenteur.

Milieu de culture et procédé de fabrication

- Fournir les fiches techniques des ingrédients du milieu de culture,
- Décrire les différentes étapes du processus de fabrication,
- Indiquer les mesures préventives qui permettent d'éviter les contaminations microbiennes.

Caractéristiques du produit

- Indiquer la granulométrie du produit,
- Abaisser la spécification concernant la teneur maximale du produit en eau, qui est actuellement de 15 %, alors que les résultats d'analyse de 3 lots indiquent une teneur moyenne de 6,4 %,
- Déclarer la teneur en humidité sur l'étiquette ou l'emballage du produit comme pour les autres acides aminés autorisés par la directive 82/471/CEE,
- Exprimer la teneur minimale en L-arginine du produit non pas sur le poids sec mais sur le poids brut,
- Doser les nitrates et les nitrites dans le produit,
- Renseigner la contamination microbiologique du produit, au minimum la contamination en microorganismes aérobies mésophiles sur quelques lots,
- Tester la stabilité de la L-arginine sur le produit faisant l'objet du dossier.

Présentation et conditions d'emploi

- Renseigner la présentation du produit (conditionnement, type d'emballage),

Chapitre II – Etudes nutritionnelles du produit

- pour toutes les espèces, démontrer ou justifier la bioéquivalence avec les sources de L-arginine utilisées dans la littérature ou à défaut fournir des essais détaillés ;
- pour toutes les espèces, démontrer l'efficacité de la dose maximale d'incorporation.

Chapitre III – Etudes concernant les conséquences biologiques de l'utilisation du produit dans l'alimentation des animaux

- Démontrer pour chaque espèce cible la tolérance au produit objet de la demande, afin de déterminer des taux maximaux d'incorporation de produit dans la ration journalière, exempts d'effets défavorables ;
- Justifier l'absence d'étude de toxicité à long terme chez au moins une espèce animale dans les conditions prévues par les lignes directrices ;
- Justifier l'absence d'étude de cancérogenèse du produit, objet de la demande ;
- Justifier l'absence d'études des effets défavorables du produit objet de la demande sur la fertilité, la reproduction et la flore digestive, chez au moins une espèce animale et dans les conditions prévues par les lignes directrices.

Martin HIRSCH