

**Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
sur un dossier de réévaluation d'un additif de la catégorie des antibiotiques :
flavophospholipol pour les poules pondeuses, dindes, poulets à l'engrais,
porcelets, porcs, veaux et bovins à l'engrais**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 6 février 2001 d'une demande d'avis sur le dossier de réévaluation d'un additif de la catégorie des antibiotiques : flavophospholipol pour les poules pondeuses, dindes, poulets à l'engrais, porcelets, porcs, veaux et bovins à l'engrais dans le cadre de la procédure d'autorisation des additifs de la directive 70/524/CEE modifiée. Selon l'alinéa 2 de l'article 4 de cette directive, il doit être vérifié que la substance ou préparation répond aux conditions de l'article 3A notamment au regard des lignes directrices fixées par la directive 87/153/CEE.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » le 22 mai 2001, l'Afssa a rendu l'avis suivant :

Section I : Résumé des données du dossier

Considérant que le produit est une préparation commerciale contenant un glycolipide phosphoré, le flavophospholipol, constitué de cinq moenomycins obtenus par fermentation par une souche de *Streptomyces ghanaensis* ; qu'il exerce un effet anti-bactérien sur des bactéries Gram positives, en intervenant dans la biosynthèse de la muréine, constituant de la paroi ;

Considérant que le produit est commercialisé sous deux formes renfermant respectivement 4 % et 8 % de flavophospholipol ;

Considérant qu'il est actuellement autorisé, au niveau européen, dans l'aliment destiné aux poules pondeuses, dindes, poulets à l'engrais, porcelets, porcs, veaux et bovins à l'engrais à une concentration comprise entre 1 et 25 mg par kilogramme d'aliment composé sans temps de retrait ;

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

Considérant que le flavophospholipol est correctement défini au plan de ses caractéristiques physiques et chimiques, que les procédures de contrôle du flavophospholipol et des contaminants sont pertinentes, que la section II est conforme aux exigences de la directive 87/153/CEE ;

Considérant toutefois que certaines insuffisances sur l'évaluation de la stabilité sont notées dans cette section ;

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

Considérant que la plupart des études présentées dans le dossier ont été réalisées entre 1997 et 1999 conformément aux lignes directrices fixées par la directive 87/153/CEE, sur un grand nombre d'animaux conduisant à une bonne puissance expérimentale, que les niveaux d'apport de l'additif ont toujours été contrôlés dans les aliments expérimentaux ; considérant que ces essais sont de type dose-réponse ou ont été conduits avec une seule dose ;

Considérant que les critères retenus pour l'évaluation de l'efficacité du produit consistent en la mesure du gain de poids, de l'indice de consommation pour les poulets, dindes, porcelets, porcs, veaux et bovins à l'engrais, du calibre des œufs, de la masse d'œufs produite (par poule et par jour) et de l'indice de consommation pour les poules pondeuses ;

Considérant que les études fournies démontrent bien l'efficacité du flavophospholipol chez les poulets, les dindes, les poules pondeuses, les porcelets, les porcs, les veaux et les bovins à l'engrais aux doses préconisées, que seuls deux essais chez les bovins à l'engrais s'écartent légèrement de la fourchette préconisée mais ne remettent pas en cause l'efficacité du flavophospholipol chez ces animaux ;

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

Etudes sur les espèces cibles

Considérant que les études de tolérance ont été réalisées selon les lignes directrices fixées par la directive 87/153/CEE ; considérant que les études présentées sont récentes (1998-99), à l'exception de celle concernant les bovins à l'engrais (1991-92) ;

Considérant que pour toutes les espèces cibles, les résultats expérimentaux ne permettent pas de mettre en évidence d'effet négatif significatif du flavophospholipol incorporé dans l'aliment à une concentration égale à dix fois la concentration recommandée pour chaque espèce ;

Etudes microbiologiques

Considérant que le flavophospholipol n'est pas utilisé en médecine humaine ni vétérinaire, que la formule chimique ne présente aucune similitude avec celle des autres molécules antibiotiques actuellement utilisées ; considérant que son spectre d'activité concerne essentiellement les bactéries Gram-positives ;

Considérant que des études récentes confirment que l'usage du flavophospholipol peut entraîner une résistance de certaines bactéries mais sans conduire sur la base de tests *in vitro* et *in vivo* à des résistances croisées avec les autres familles d'antibiotiques ; considérant qu'aucun transfert de résistance au flavophospholipol entre souches d'*Enterococcus* n'a été mis en évidence ;

Considérant que des travaux récents confirment la diminution du portage et du transfert plasmidique bactériens, ainsi que la réduction de l'excrétion fécale de bactéries pathogènes, comme *Salmonella enteritidis* et *Clostridium perfringens*, chez le poulet ;

Considérant que l'ensemble de ces éléments concourent à assurer la sécurité microbiologique du flavophospholipol ;

Etude du métabolisme et des résidus

Considérant que la distribution du flavophospholipol et de ses métabolites est extrêmement limitée dans l'organisme (poulet, dindon, porc et lapin), l'excrétion se faisant majoritairement chez les mammifères dans les fèces ;

Considérant cependant que la méthodologie utilisée ne permet de conclure ni sur l'importance de l'absorption du flavophospholipol, ni sur le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre métabolique, ni sur les concentrations tissulaires de cette substance et de ses métabolites éventuels susceptibles d'être atteints dans le cas d'une administration répétée, ni sur leur évolution lors de l'arrêt de l'administration ;

Considérant qu'il n'est pas possible d'établir définitivement le tissu-cible et la nature du résidu marqueur en l'absence d'étude comportant l'administration réitérée de la substance radioactive et le suivi cinétique de la radioactivité totale au cours de l'administration continue puis après cessation de celle-ci et de tentative d'analyse de la radioactivité associée à des métabolites éventuels mettant en œuvre des approches analytiques séparatives adéquates ;

Etudes sur les animaux de laboratoire

Considérant que le flavophospholipol est très faiblement absorbé, même si la méthodologie utilisée ne permet pas de l'établir de façon absolue ;

Considérant que le flavophospholipol possède une faible toxicité aiguë, qu'il est non mutagène, non tératogène, non cancérigène et que la dose maximale sans effet de 25 mg/kg/jour a été déterminée sur la base de l'étude de toxicité chronique chez les rongeurs ;

Evaluation de la sécurité pour le consommateur humain

Considérant que les résultats des études de toxicologie permettent de fixer une dose journalière admissible (DJA) pour l'homme de 15 mg/j ;

Considérant l'insuffisance méthodologique observée pour l'évaluation des résidus tissulaires mais cependant la très faible absorption probable du flavophospholipol chez les espèces domestiques considérées et le fait que l'adoption à titre conservatoire de doses résiduelles cent fois supérieures à celles mesurées après l'administration d'une dose unique conduit à une estimation de l'exposition du consommateur toujours inférieure (90 %) à la DJA, la sécurité du consommateur devrait être assurée ;

Evaluation de la sécurité pour le manipulateur

Considérant que le produit possède un potentiel irritatif pour la peau et l'œil et est sensibilisant chez le cobaye amenant à la classification R43 (sensibilisant), S22 (éviter l'inhalation de poussières), S24 (éviter le contact avec la peau), S26 et S37 (port recommandé de vêtements de protection et de gants) ;

Impact environnemental

Considérant que l'additif est peu métabolisé par l'animal, de sorte que les résidus majeurs sont la substance elle-même ;

Considérant que l'additif n'est pas destiné aux animaux de compagnie ou à l'aquaculture ;

Considérant que, la PEC (Concentration Environnementale Prévisible) est supérieure à 100 µg/kg dans les lisiers, à 10 µg/kg dans les sols et à 0,1 µg/l dans les eaux courantes et dans les eaux profondes et que le temps de dégradation 50 estimé dans le lisier serait supérieur à 30 jours, une évaluation de phase IIA est nécessaire ;

Considérant que le produit est très soluble dans l'eau, qu'il semble se dégrader assez rapidement dans les sols, mais que les métabolites majeurs ne sont pas identifiés ;

Considérant que l'évaluation de phase IIA a montré que le risque pour les organismes aquatiques et terrestres ainsi que le risque de bio-accumulation étaient faibles, une évaluation de phase IIB n'est pas jugée nécessaire, le risque écotoxicologique devant être globalement faible,

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que les éléments scientifiques fournis dans le dossier de réévaluation de l'additif de la catégorie des antibiotiques, flavomycine pour les poules pondeuses, dindes, poulets à l'engrais, porcelets, porcs, veaux et

bovins à l'engrais, permettent de répondre aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée notamment aux lignes directrices, sous réserve de présentation des données complémentaires suivantes :

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

• 3. Stabilité

Fournir les résultats de l'étude de la stabilité de :

- des produits renfermant respectivement 4 % et 8 % de flavophospholipol dans des prémélanges pour dindes, poules pondeuses et poulets à l'engrais,
- du produit renfermant 8 % dans les aliments pour pondeuses,
- du produit renfermant 4 % dans les aliments pour l'ensemble des espèces concernées.

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

Etude du métabolisme et des résidus

- Réaliser une étude métabolique du flavophospholipol qui permette d'établir le tissu-cible et le résidu-marqueur pour chacune des espèces considérées,
- Réaliser une étude cinétique des résidus tissulaires après administration répétée de la substance radioactive.

Martin HIRSCH