

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 juin 2016

Avis
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à une demande d'avis sur la réalisation d'un essai d'efficacité impliquant l'utilisation d'un produit à base de salinomycine dans l'alimentation des lapins à l'engraissement

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie, le 24 novembre 2016, par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis sur la réalisation d'un essai d'efficacité impliquant l'utilisation d'un produit à base de salinomycine dans l'alimentation des lapins à l'engraissement.

1- CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'objectif de l'essai zootechnique est d'évaluer les effets de l'addition d'un produit à base de salinomycine à l'alimentation des lapins à l'engraissement. L'essai envisagé vise à réunir des informations afin d'évaluer l'efficacité de ce produit sur la coccidiose chez le lapin sevré.

Le produit a été commercialisé en Europe chez le lapin d'engraissement jusqu'au 31 mai 2011. Il est toujours considéré existant au sens de l'article 10, paragraphe 2 du règlement (CE)

n°1831/2003 et figure dans l'annexe II du registre des additifs (http://ec.europa.eu/food/safety/animal-feed/feed-additives/eu-register_en).

Le pétitionnaire demande l'autorisation d'effectuer un essai avec ce produit sur des lapins sevrés qui seront engraisés et rejoindront le circuit de consommation humaine.

Le pétitionnaire met à disposition un dossier général comportant :

- le résumé du protocole d'essai, objet de la présente saisine, consistant à comparer les performances zootechniques de lots de lapins en engraissement traités par la salinomycine sodium ou par le diclazuril, additif autorisé de la famille des coccidiostatiques non-ionophores ;
- la copie de la directive EC/937/2001 du 11 mai 2001 donnant pour 10 ans l'autorisation provisoire d'utilisation de la salinomycine sodium en élevage lapin d'engraissement comme coccidiostatique ;
- le certificat d'analyse du produit et sa fiche de sécurité ;
- le résumé des études de sécurité de l'additif. Aucun des rapports scientifiques détaillés sur lesquels ce résumé s'appuie n'est fourni.

Des éléments d'information complémentaires, non fournis par le pétitionnaire, provenant de deux opinions publiées par l'EFSA ont été analysés dans le présent avis :

- Sécurité et efficacité d'un produit à base de salinomycine sodium pour les volailles (EFSA, 2004) ;
- Sécurité et efficacité d'un produit à base de salinomycine sodium pour poulets de chair et poulettes futures pondeuses (EFSA, 2017).

2- ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ». L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Alimentation animale (ALAN) » sur la base d'un rapport initial rédigé par deux rapporteurs et présenté lors de la réunion du CES ALAN du 28 mars 2017. L'expertise s'est appuyée sur l'avis de l'Anses du 3 avril 2014 et de ses modifications, relatif aux lignes directrices pour les autorisations d'essais pour les produits non autorisés en alimentation animale. Elle porte sur l'évaluation de l'innocuité pour l'animal, la sécurité pour l'utilisateur, le consommateur et l'environnement au regard des conditions de l'essai fournies par le pétitionnaire.

L'analyse et conclusions du CES a été discutée et validée lors de la réunion du 25 avril 2017.

3- ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

3.1- Concernant le protocole envisagé :

Seul un résumé du protocole est fourni par le pétitionnaire. Les nombres précis d'essais et d'animaux utilisés ne sont pas mentionnés dans le protocole envisagé. La durée de chaque essai est prévue pour environ 6 semaines, à partir du sevrage et jusqu'à l'âge d'abattage. Pour chaque essai, 2 lots seront comparés, un lot avec 20 mg salinomycine par kg d'aliment et un lot avec du diclazuril. La localisation des essais envisagés n'est pas communiquée. Selon l'avis de l'Anses du 30 novembre 2016, il est possible pour une entreprise de soumettre une demande d'autorisation d'essai portant sur un programme de recherches sur une durée définie et comportant plusieurs essais réalisés avec le même produit et chez une même catégorie animale de la même espèce, sans mentionner la localisation des essais. L'entreprise devra néanmoins informer les autorités compétentes de la localisation de chaque essai avant le démarrage des essais, afin de permettre que ces essais puissent être, le cas échéant, contrôlés par l'Administration.

3.2- Caractérisation du produit :

Aucun élément relatif à la caractérisation du produit, en particulier l'identité de l'additif, ses conditions de production, plus précisément la caractérisation de l'organisme producteur, sa stabilité et son homogénéité dans les prémélanges et les aliments et, enfin, les conditions de son utilisation n'est fourni. Cependant, un résumé de ces éléments a été récemment publié par l'EFSA (2017) pour l'évaluation de ce produit pour les poulets de chair et les poulettes futures pondeuses.

La salinomycine (SAL) est produite par fermentation à partir d'une souche de *Streptomyces*, originellement *Streptomyces albus*, ici *S. azureus*. La souche de production industrielle n'est pas génétiquement modifiée mais a été soumise à une mutagénèse induite par des agents chimiques. La stabilité génétique de l'organisme producteur a été validée. L'absence de métabolites secondaires ayant un pouvoir antimicrobien, produits en parallèle de SAL, a été démontrée.

L'additif testé contient 12% de salinomycine de sodium (SAL-Na) comme substance active.

Les teneurs en substances indésirables dans le produit sont inférieures aux seuils fixés par la réglementation. *Salmonella* est absente des préparations. Il n'y a pas de cellule résiduelle provenant de la souche productrice *Streptomyces* dans le produit final.

3.3- Innocuité pour l'animal : tolérance pour l'espèce cible et sélection de résistance

Les éléments fournis par le dossier du pétitionnaire permettent de faire ressortir les conclusions suivantes :

- La toxicité aiguë de SAL, estimée par la valeur de DL50, est de 21 mg/kg PV ;
- Les effets négatifs sur la croissance des animaux mesurés dans une première expérience après 4 semaines de traitement sont observés aux doses de 100 et 125 ppm ;
- A 75 ppm, aucun effet négatif n'est observé. A 80 ppm dans l'aliment distribué pendant 3 semaines, un effet négatif sur la croissance des animaux en comparaison de celle des témoins est observé.

Aucune sélection de résistance microbienne n'a été mise en évidence avec l'utilisation de SAL.

Au vu de ces données, La sécurité du produit, à la dose prévue dans l'essai, pour l'espèce cible est assurée avec un facteur de sécurité compris entre 3,5 et 4.

3.4- Sécurité pour le consommateur :

3.4-1. Métabolisme de SAL chez le lapin et biodisponibilité

Après un temps de retrait de 24 h, un seul métabolite majeur est détecté à une concentration exprimée en équivalent SAL de 1 ppm, soit 1 µg/g de tissu, et ce, jusqu'à 8 j après la dernière administration. Le métabolite produit est un dérivé monohydroxylé de SAL. Cependant, l'analyse structurale du résidu hépatique marqueur présent dans le foie de lapin n'a pas été complétée depuis la fin des années 80 avec les méthodes analytiques beaucoup plus sensibles et plus précises maintenant disponibles.

L'absorption de SAL est importante et rapide. Il n'y a pas d'accumulation des résidus dans les principaux tissus étudiés après administration quotidienne de 20 ppm de SAL pendant 15 j. Le foie et, dans une moindre mesure, le rein sont les principaux tissus cibles au plan du métabolisme. Les teneurs maximales de résidus mesurées dans le foie sont de l'ordre de 4 ppm en équivalent SAL.

La voie fécale est la voie d'excrétion majeure : 56,1% de la radioactivité administrée est mesurée dans les fèces durant la période d'administration contre 7,1% dans l'urine. Après 3 j de déplétion, SAL n'est détectée que dans le foie d'un seul animal sur 6, et représente alors 0,2% de la quantité de résidus. Après 4 j de retrait, SAL a complètement disparu dans le foie. Dans les fèces, seule une fraction de 1 à 2,7% des résidus totaux correspond au composé parent.

L'ensemble des résultats quantitatifs indique que SAL n'est pas le résidu marqueur dans le foie ou les fèces. Sur cette dernière matrice, les quantifications établies par chromatographie sur couche mince couplée à une mesure directe du marquage radioactif (radio-CCM) restent peu précises, à la fois sur les niveaux mesurés de radioactivité et sur les métabolites ou classes de métabolites séparés par CCM. Sans analyse complémentaire, elles ne peuvent suffire pour déterminer quantitativement les fractions devant être considérées dans des prévisions d'exposition de l'environnement.

Le rapport scientifique présenté par le pétitionnaire ne fait pas état des méthodes actuelles de détection par spectrométrie de masse après chromatographie en phase liquide qui permettent de diminuer très sensiblement les seuils de détection dans la quantification des résidus tissulaires de SAL.

Le pétitionnaire mentionne une étude ancienne de biodisponibilité chez le rat des résidus hépatiques de ¹⁴C-SAL extraits de foie de porc, étude dite de Gallo-Torres, qui montre que SAL et ses métabolites sont retrouvés uniquement dans le foie et ne s'accumulent pas dans d'autres organes. Cette étude n'est pas recevable puisque ne portant pas sur les résidus hépatiques de SAL extraits de foie de lapin.

3.4-2. Evaluation du pouvoir ionophore résiduel des résidus

Les données présentées ne sont pas produites à partir d'un extrait de foie de lapin et ne sont donc pas recevables. Aucune nouvelle donnée concernant les résidus hépatiques de SAL et, plus largement, les métabolites majeurs ne permet de réactualiser le statut toxicologique de ces résidus. Une différenciation dans les effets induits par SAL et ses différents principaux métabolites devrait être envisagée.

3.4-3. Déplétion tissulaire et résidus

Le dossier du pétitionnaire ne présente pas de méthode analytique réactualisée du dosage de SAL pour évaluer avec plus de précision la déplétion de SAL observée durant les études de

métabolisme. Les résultats présentés, établis de manière indirecte par un dosage microbiologique présentant une limite de détection à 20 µg/kg (ppb), sont peu précis et peu sensibles sur les mesures de résidus en SAL présents dans le foie, le rein et le tissu adipeux

Une estimation des quantités résiduelles en SAL dans le foie, le rein et le tissu adipeux prélevés à l'abattage et sans temps de retrait chez les animaux ayant reçu 50 ppm de SAL pendant 7 j est respectivement de 30-40, 20-30 et 20-100 ppb. Après des temps de retrait de 24, 48 et 72 h, les concentrations résiduelles en SAL dans ces tissus sont inférieures à la limite de détection. Dans les deux autres études de dosage de résidus de SAL utilisant aussi une méthode microbiologique, la limite de détection est abaissée à 10 ppb. Les résidus en SAL sont inférieurs à la limite de détection de 10 ppb après 24 h de retrait.

Ces valeurs de résidus tissulaires devraient être réévaluées car elles restent largement imprécises du fait d'un seuil de détection de la méthode très élevé. Par ailleurs, dans la réévaluation récente de l'EFSA (2017) pour l'autorisation de SAL pour poulets de chair et poulettes futures pondeuses, il est fait état d'une méthode de dosage de SAL dans l'œuf par HPLC-MS/MS qui présente une limite de quantification (LOQ) de 1 ppb. L'emploi d'une méthode analytique précise et sensible de dosage de SAL permettrait ainsi d'appréhender avec plus de précision la cinétique de déplétion tissulaire de SAL chez le lapin.

3.4-4. Etudes toxicologiques

D'après les études de mutations sur moelle osseuse chez la souris, SAL n'induit pas de mutation génétique *in vitro* et n'est pas génotoxique *in vivo*. Les études long terme chez le rat et la souris ne démontrent pas d'effet carcinogène lié à une administration orale de SAL. L'administration orale de SAL n'induit pas d'effet tératogène. La plus forte dose sans effet observé (NOEL) est fixée à 0,5 mg/kg PV/j chez le Chien (EFSA J, 2004).

3.4-5. Dose journalière admissible (DJA)

Compte tenu d'une dose sans effet (NOEL) établie à 0,5 mg/kg PV/j chez le chien et d'un coefficient de sécurité de 100, une dose admissible journalière de 0,005 mg/kg de poids corporel a été retenue par l'EFSA (2004), ce qui représente pour un consommateur de 60 kg un apport alimentaire quotidien maximal (DJA) de 300 µg de SAL.

3.4-6. Temps de retrait

Pour évaluer un temps de retrait de SAL sans risque pour le consommateur, un tableau de données de résidus tissulaires totaux mesurés par une méthode radiométrique à partir d'un marquage au ¹⁴C de SAL est présenté par le pétitionnaire. La quantité totale de résidus tissulaires présente dans une ration type et exprimée en équivalent SAL représente respectivement 2,7, 2,5, 1,0 et 0,7 fois la DJA estimée à 300 µg à 24, 48, 72 et 96 h après le marquage.

Sachant que la quantité mesurée de SAL (ou d'équivalent en activité ionophore de SAL) ne correspond pas à la totalité des résidus tissulaires mesurés, un temps de retrait de 5 j (120 h) équivalent à celui retenu dans la directive EC/937/2001 du 11 mai 2001, donnant pour 10 ans une autorisation du coccidiostatique en élevage de lapin de chair, est proposé par le pétitionnaire pour la réalisation des essais.

Le temps de retrait de 5 jours proposé par le pétitionnaire garantit donc la sécurité pour le consommateur.

4- Sécurité pour l'utilisateur :

La sécurité pour l'utilisateur a été évaluée anciennement par l'EFSA (2004). Aucune nouvelle donnée n'est fournie. Les phrases de risque et de sécurité libellées dans les fiches de sécurité du produit (*Material Safety data Sheet*) sont rappelées.

5- Sécurité pour l'environnement :

5.1- Evaluation dite de phase I

SAL n'est pas un produit physiologique ou naturel dont la sécurité est établie pour l'environnement. L'évaluation de la phase I a donc été conduite conformément à la directive EC/429/2008 pour déterminer les concentrations prédites dans l'environnement (PEC) en prenant en compte les conditions d'élevage du lapin de chair, dont les paramètres zootechniques faisant consensus et permettant le calcul des valeurs de PEC sont rappelés. En particulier, la valeur habituelle d'épandage d'azote de 170 kg/ha qui conditionne les quantités de rejet dans l'environnement du xénobiotique et ses métabolites a été retenue. Les valeurs prédites de concentration en SAL dans le sol et les eaux souterraines sont alors estimées respectivement à 349 µg/kg et 55 µg/L. Elles dépassent les valeurs plafond qui sont respectivement de 10 µg/kg et 0,1 µg/L dans ces deux compartiments. Une évaluation de phase II a donc été conduite.

5.2- Evaluation de phase II

5.2.1- Evaluation de phase II niveau A - Evaluation du risque

Le tableau 1 ci-dessous résume les valeurs de SAL induisant un effet sur les différents organismes étudiés dans les tests d'intoxication aiguë.

Tableau 1 : Résumé des concentrations de SAL produisant un effet toxique pour divers organismes

Organisme (1)	LC50/EC50 (µg/kg ou µg/L) (2)	facteur de sécurité alpha	PNEC (3) = (2)/alpha (µg/kg ou µg/L)	PEC affinées		PEC initiales	
				Valeur (4) (µg/kg ou µg/L)	RC (5) = (4)/(3)	Valeur (6) (µg/kg ou µg/L)	RC (7) = (6)/(3)
Organismes terrestres							
Microorganismes	3532,5	-	3532,5	100,9	0,03 (?)	349	0,1
Invertébrés	102900	100	1029		0,1		0,34
Plantes	2550	100	25,5		3,96		13,7
Organismes aquatiques							
Algues / cyanobactéries	6630	1000	6,63	5,3	0,8	18,3	2,77
Invertébrés aquatiques	> 12330	1000	> 12,33		0,43		1,49
Poissons	6980	1000	6,98		0,76		2,63
Invertébrés benthiques	6586 (NOEC)	10	658,6	91,3	0,14	315,9	0,48

Résumé des concentrations de SAL produisant un effet toxique dans le cadre de tests d'intoxication aiguë (2) chez différents organismes (1). Un facteur de sécurité alpha permet d'obtenir une valeur prédite de la concentration dans l'environnement (PNEC) en deçà de laquelle aucun effet toxique ne peut être retrouvé (3). Les valeurs affinées de PEC proposés par le pétitionnaire (4) sont obtenues en appliquant un facteur de 0,289, qui correspond à la fraction du métabolisme de SAL à prendre en compte, aux valeurs de PEC initiales (6) calculées dans les différents compartiments terrestres et aquatiques. Les valeurs critiques de caractérisation du risque (RC) correspondent au rapport PEC/PNEC calculé pour chaque organisme. Les valeurs de RC (5) considérées dans le rapport scientifique présenté par le pétitionnaire sont en gris foncé, celles ne prenant pas en compte le facteur de correction de 0,289 sont en gris clair (7).

Si l'on considère un affinement des valeurs de PEC pour chacun des compartiments terrestre et aquatique, le facteur RC (Risk Characterization) établi comme le rapport entre PEC et PNEC est inférieur à 1 dans tous les cas de figure sauf pour les plantes terrestres avec une valeur de 3,96 pour *R. raphanistrum* subsp. *sativus*, pour lequel une évaluation complémentaire de phase II niveau B est nécessaire (évaluation en condition chronique). Cependant, les valeurs proposées par le pétitionnaire reposent sur un facteur de correction de **0,289**, correspondant à la fraction résiduelle de SAL dans les excréta, soit 1,8%, ce qui est valide, et à la fraction des métabolites non extractibles, soit 27,1%, ce qui, en l'absence d'arguments rigoureux justifiant cette adjonction dans l'établissement du facteur de correction, semble injustifié. Le facteur de correction proposé ne peut donc pas être validé pour justifier un affinement des valeurs de PEC calculées dans les différents compartiments de l'environnement.

Ainsi, cette situation de caractérisation du facteur RC (colonne 5 vs colonne 7 du tableau 1) est clairement favorisée par la correction proposée (facteur de **0,289**) des valeurs de PEC (colonne 4 du tableau 1) si l'on compare avec la situation initiale où les valeurs ne sont pas affinées (colonne 6 du tableau 1). Dans cette hypothèse de défaut de correction, 4 des 7 organismes ou types d'organismes sont alors susceptibles d'être intoxiqués par l'exposition à SAL et ses métabolites présents dans les déjections. L'établissement de la pertinence de ce facteur correctif est donc crucial. Cette pertinence n'est pas étayée par les arguments présentés succinctement dans le résumé des études de métabolisation.

En outre, les valeurs de cinétique de biotransformation de SAL dans le sol fournies par le pétitionnaire indiquent une moyenne de 13,7 jours pour une disparition de 50% de la molécule parente. Il est vraisemblable que la température utilisée pour ce calcul a été de 20°C d'après les valeurs comparables indiquées dans les avis de l'EFSA de 2004 et 2017. Cependant, l'argumentaire consistant à choisir une température du sol de 20°C plutôt que 12°C n'est pas donné. Dans ce dernier cas, la demi-vie de SAL dans le sol augmente alors à 31 jours, soit plus du double de la valeur retenue par le pétitionnaire.

5.2.2- Evaluation de phase II niveau B - Intoxication chronique

Si le facteur 0,289 correspondant à la fraction du métabolisme de SAL à prendre en compte devait être retiré, la situation de remplacement par un facteur égal à 1 (situation la plus défavorable) obligerait à remplacer les valeurs de PNEC par les valeurs de distribution de sensibilité à partir des valeurs de EC10 ou NOEC établies pour tous les organismes concernés, étant entendu que seuls les paramètres fonctionnels mesurés et non ceux en rapport avec une mesure de létalité des organismes étudiés devraient être considérés (colonne 7 du tableau 1).

Ainsi, si l'on considère le compartiment le plus sensible à SAL (compartiment terrestre), les fèces des animaux ayant ingéré le produit contenant de la salinomycine devraient être soit détruites, soit épandues en appliquant un facteur de 13,7 de dilution correspondant au facteur RC pour les plantes qui est le plus élevé parmi les organismes étudiés. Ainsi, les fèces pourraient être épandues non pas en considérant la norme de 170 kg d'azote /ha mais 170 divisé par 13,7, soit 12,4 kg d'azote par ha.

Conclusion du CES :

Les données brutes, en particulier celles concernant les études complémentaires récentes réalisées entre 2013 et 2015 conformément aux lignes directrices en vigueur actuellement, n'ont pas été jointes au dossier scientifique qui a été évalué. Seul, un résumé du dossier scientifique a été fourni. Dans ce rapport scientifique du pétitionnaire, les hypothèses de calcul sont peu étayées et les descriptions des résultats princeps faisant la matière des différents rapports d'étude sont sommaires.

Les éléments fournis dans le résumé du dossier scientifique permettent de se prononcer favorablement sur la sécurité pour l'animal cible, le consommateur et l'utilisateur. En effet, compte tenu d'un temps de retrait demandé de 5 j, la sécurité pour le consommateur est garantie.

L'évaluation de la sécurité pour l'environnement, qui a été réalisée conformément aux directives en vigueur et en respectant les lignes directrices actuelles, a montré cependant la faiblesse des hypothèses de calcul retenues, qui s'appuient sur des données anciennes de métabolisation de SAL, données qui n'ont pas été reconsidérées à la lumière des connaissances actuelles. Le facteur de correction retenu, 0,289, correspondant à la fraction résiduelle de SAL dans les excréta, 1,8% (valide), et à la fraction des métabolites non extractibles, 27,1%, (arbitraire en l'absence d'arguments rigoureux justifiant cette adjonction dans l'établissement du facteur de correction) ne peut être validé pour justifier un affinement des valeurs de PEC calculées dans les différents compartiments de l'environnement. Ce mode de correction ne pourra être justifié qu'en considérant des données consolidées quant à l'analyse structurale des métabolites et à la caractérisation parallèle de leur pouvoir biologique résiduel, ici le pouvoir ionophore, exprimé en équivalent SAL. En outre, l'analyse précise des métabolites fécaux n'est pas donnée. Il n'est donc pas possible de savoir s'il existe un ou plusieurs métabolites majeurs (> 10%) dont le statut toxicologique au regard de l'environnement peut être questionné au-delà de leur pouvoir ionophore résiduel, celui-ci ne constituant qu'un aspect seulement de la valeur toxicologique qui pourrait leur être attachée.

Par ailleurs, les données de vitesse de dégradation de SAL dans le sol établissant une demi-vie à 13,7 jours semblent surévaluées et suggèrent que la température choisie pour déterminer cette demi-vie est proche de 20°C. Une vitesse de dégradation plus réelle au champ détermine une demi-vie de 31 jours si l'on retient une température de 12°C. En conséquence, la lixiviation de SAL se traduirait par une concentration prédite dans les eaux souterraines comprise entre 0,1 et 1 µg/L, ce qui n'est plus négligeable en comparaison de la valeur annoncée pour une demi-vie de 13,7 j à moins de 0,01 µg/L.

L'ensemble de ces points relatifs à l'évaluation de la sécurité pour l'environnement, en l'absence de données consolidées et d'hypothèses de modélisation argumentées, ne permettent pas de garantir pour l'environnement une sécurité d'utilisation de SAL pour les élevages de lapins en engraissement dans les conditions habituelles d'épandage.

Compte tenu de la présente analyse, le CES Alimentation animale recommande de ne pas épandre les fèces issus des animaux des essais (destruction) ou bien les épandre en considérant le compartiment terrestre comme étant le compartiment le plus sensible dans l'évaluation, ce qui conduit à respecter un apport d'azote ne dépassant pas 12,4 kg N/ha.

Le CES ne juge pas la pertinence du protocole scientifique de l'essai.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES Alimentation animale relatives à la demande d'avis sur la réalisation d'un essai d'efficacité impliquant l'utilisation d'un produit à base de salinomycine dans l'alimentation des lapins à l'engraissement.

Dr Roger GENET

MOTS - CLES

Autorisation d'essai, lapins sevrés, coccidiostatique, salinomycine, additif zootechnique, flore intestinale.

BIBLIOGRAPHIE

EFSA, 2017. Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Safety and efficacy of Sacox® microGranulate (salinomycin sodium) for chickens for fattening and chickens reared for laying. *EFSA J.* 15(2017):4670.

EFSA, 2008. Technical Guidance for assessing the safety of feed additives for the environment Prepared by the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed. *EFSA J* 842(2008):1-28.

CVMP, 2011. Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products, 652 EMA/CVMP/016/00-Rev.2, Nov. 2011

EFSA, 2004. Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Safety and efficacy of Sacox® microGranulate (salinomycin sodium). *EFSA J.* 76(2004):1-49