

Maisons-Alfort, le 6 mars 2002

LE DIRECTEUR GENERAL

Réf. : 2001-SA-0164

## Avis

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur une demande d'autorisation communautaire d'un analogue de la méthionine destiné aux vaches laitières**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 10 juillet 2001 d'une demande d'autorisation communautaire d'un analogue de la méthionine destiné aux vaches laitières.

Ce dossier s'inscrit dans le cadre de la directive 82/471/CEE modifiée du 30 juin 1982 concernant certains produits utilisés dans l'alimentation des animaux.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale », le 19 février 2002, l'Afssa rend l'avis suivant :

#### ***Considérant le résumé des données du dossier***

Le produit est un ester isopropylique de l'hydroxyanalogue de la méthionine (molécule autorisée par la directive 82/471/CEE), obtenue par synthèse chimique à partir de cinq molécules (le propylène, le méthyl-mercaptan, l'acide cyanhydrique, l'acide sulfurique et l'isopropanol).

Ce produit est essentiellement destiné à compléter les rations de vaches laitières qui seraient susceptibles d'être déficientes en méthionine et dans ce cas, il permet de restaurer la teneur en protéines et en caséines du lait grâce à une meilleure protéosynthèse mammaire.

L'effet biologique est obtenu grâce au fait que le produit est partiellement protégé de la dégradation ruminale. Son apport pour une vache laitière pourrait aller jusqu'à 60 grammes par jour et par animal selon le niveau de production de lait et les autres constituants de la ration.

#### ***Considérant les données relatives à l'identité, les caractéristiques, les conditions d'emploi du produit et ses méthodes de contrôle***

Le procédé de synthèse du produit est bien décrit. Le degré de pureté du produit est au minimum de 90 %. Une analyse des impuretés a montré la présence du produit non estérifié, de dimères du produit estérifié, de dimères du produit non estérifié et d'une fraction résiduelle (1,3 %) correspondant à différents produits de polymérisation.

Le produit est stable à la lumière, dans l'eau ou les milieux aqueux à pH compris entre 4 et 7 ; il peut être garanti une année lorsqu'il est stocké dans un récipient clos et à moins de 40 °C. Les études de stabilité du produit menées lors des procédés de mélange et de fabrication des aliments ou de la mise en support sur sépiolite ont montré sa grande stabilité.

Les méthodes d'analyse du produit sont décrites et leur précision indiquée.

### ***Considérant les résultats des études relatives à l'efficacité du produit***

La disponibilité biologique du produit chez la vache laitière par voie orale est de l'ordre de 50 %.

Plusieurs études expérimentales conduites en France et aux USA et visant à tester l'impact de l'incorporation de produit dans le régime sur la teneur en protéines du lait ont montré un effet positif du produit sur cette teneur. La réponse moyenne observée est de 1 gramme de taux protéique par kilogramme de lait pour un apport de 27 à 28 grammes de produit par jour. Cependant l'absorption du produit après l'administration dans le rumen est très rapide et de ce fait pourrait être un handicap à la valeur biologique du produit compte tenu du fait que la dynamique d'entrée du reste des acides aminés de la ration est beaucoup plus lente.

### ***Considérant les résultats relatifs à la sécurité d'emploi du produit***

#### ***Etudes sur les espèces cibles***

Les études de la tolérance en cas de surdosage du produit ont montré que les vaches laitières détectaient très vite des doses excessives (300 g par jour pendant 14 jours) et refusaient alors d'ingérer leur ration. Aucun effet défavorable du produit n'a pu être observé sur la reproduction de ces animaux.

#### ***Etude du métabolisme et des résidus chez les espèces cibles***

Des études ont été menées avec le produit marqué au  $^{14}\text{C}$  sur la partie méthionine ou sur la partie isopropyle.

Le produit inchangé ne se retrouve pas dans le sang, il est donc désestérifié. Les concentrations en produit inchangé dans le lait sont toujours inférieures à 1 mg/l, qui est la limite de détection de la méthode d'analyse.

Le marquage de la partie méthionine du produit aboutit à un marquage dans le lait (12 % de la dose ingérée, soit 55,6 % des flux de  $^{14}\text{C}$  excrétés pendant la période de prélèvement), dans les urines (6,7 % de la dose ingérée) et dans les fèces (2,9 % de la dose ingérée) tandis que le reste est fixé en particulier dans les masses musculaires.

Le marquage de la fraction isopropyle du produit aboutit également à un marquage dans le lait (13,8 % de la dose ingérée, soit 74 % des flux de  $^{14}\text{C}$  excrétés), dans les urines (3,1 % de la dose ingérée) et dans les fèces (1,7 % de la dose ingérée). L'excrétion urinaire est dans ce cas constituée d'isopropanol inchangé et sous forme de glucuronide, ainsi que d'acétone.

Les produits marqués retrouvés dans les urines sont des métabolites de cette molécule, sans qu'ils n'aient été précisément identifiés.

Des traces de métabolites du produit ont été recherchées dans le sang et dans le lait, en particulier à travers la présence d'acétone issue de la métabolisation de la fraction isopropyle. Il s'est avéré que l'augmentation de la concentration en acétone restait très faible au vu des données déjà publiées sur les teneurs en acétone dans ces fluides biologiques.

Les teneurs en acétone dans le sang et dans le lait sont bien en dessous de celles mentionnées dans la littérature concernant des animaux en état de cétose subclinique ou

clinique. L'impact éventuel sur le consommateur des quantités additionnelles d'acétone présentes dans le lait a été envisagé, et il s'avère que cette exposition est très largement en dessous de celle susceptible de présenter des risques.

#### ***Etudes sur les espèces non cibles***

Aucun effet défavorable n'a pu être observé sur les équins et les pintades aux doses utilisées, respectivement 24 grammes par jour et 0,13 % du régime.

#### ***Etudes sur les animaux de laboratoire***

Aucune étude de métabolisme n'a été conduite chez les animaux de laboratoire. L'argumentation proposée pour justifier la non-production de cette étude n'est pas, en elle-même, recevable.

Cependant, le produit n'est pas génotoxique, et la fourniture d'une étude de cancérogenèse n'est pas nécessaire du fait qu'une telle étude portant sur le produit non estérifié a été évaluée positivement lors de l'inscription de ce produit à l'Annexe I de la Directive 82/471 du Conseil.

Il est possible de fixer, sur la base des données de toxicité chronique chez le rat, une dose maximale sans effet de 300 mg/kg/j.

#### ***Evaluation de la sécurité pour le consommateur humain***

Les résultats des études de toxicologie permettent de fixer une dose journalière admissible très élevée pour l'homme de 3 mg/kg/j, et compte tenu de cette valeur la fixation d'une limite maximale de résidus et d'un temps d'attente est sans objet.

L'absence de résidu de produit inchangé dans le lait du fait de la déestérification de la molécule par l'animal n'expose pas le consommateur à cette substance, mais tout au plus au produit non estérifié qui a fait l'objet d'une évaluation complète dans le cadre de la procédure d'inscription à l'Annexe I de la Directive 82/471 du Conseil.

#### ***Evaluation de la sécurité pour le manipulateur***

Le produit se présente sous la forme liquide ; bien que le produit soit dépourvu de toxicité par voie cutanée, de pouvoir irritant pour la peau et l'œil, il est recommandé aux opérateurs de porter des gants et des lunettes.

#### ***Impact environnemental***

Le produit est fortement métabolisé chez l'animal en molécules de faible poids moléculaire figurant parmi les métabolites issus du métabolisme intermédiaire des microorganismes et des organismes supérieurs, dont le devenir environnemental ne pose pas de problème particulier. Il est facilement biodégradable et il est peu toxique pour les organismes aquatiques. Le risque environnemental est globalement extrêmement faible.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que les éléments scientifiques fournis dans le dossier de demande d'autorisation communautaire d'un analogue de la méthionine destiné aux vaches laitières permettent de conclure que le produit est efficace et sûr pour l'animal cible, le consommateur humain et l'environnement.

**Martin HIRSCH**