

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 13 mars 2020

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

relatif à une demande d'autorisation d'essais pour des additifs technologiques (isotopes d'oligo-éléments) utilisés comme marqueurs de traçabilité chez les poulets, les veaux, les bovins adultes et les porcs

*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 05 Août 2019 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) sur une demande d'autorisation d'essais pour des additifs technologiques (isotopes d'oligo-éléments) utilisés comme marqueurs de traçabilité chez les poulets, les veaux, les bovins adultes et les porcs.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La demande d'autorisation d'essai porte sur l'utilisation de solutions de marquage qui contiennent des mélanges d'isotopes stables de fer (^{53}Fe , ^{54}Fe) et de zinc (^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn) qui sont apportés sous formes de *i*) chlorure de fer (III) hexahydraté $[\text{FeCl}_2(\text{H}_2\text{O})_4] \text{Cl}$, $2\text{H}_2\text{O}$, *ii*) chlorure de zinc anhydre, ZnCl_2 et *iii*) sulfate de zinc heptahydraté, $(\text{ZnSO}_4) 7\text{H}_2\text{O}$.

Les oligo-éléments sont présents en proportion variable (chaque solution de marquage étant différente) mais représentent un apport très inférieur aux doses autorisées pour un usage en tant qu'additif nutritionnel (Règlement (UE) n°2017/2330 pour le fer et Règlement (UE) n°2016/1095 pour le zinc).

La solution de marquage est donnée à l'animal directement dans l'eau d'abreuvement ou après incorporation dans l'alimentation.

Les animaux visés sont :

- Poulets, recevant la solution de marquage durant 8 à 10 jours à partir de 23 jours d'âge ;
- Veaux, recevant la solution de marquage durant 60 jours avant la date d'abattage ;
- Bovins, recevant la solution de marquage durant 100 jours avant la date d'abattage ;
- Porcs, recevant la solution de marquage durant de 30 jours avant la date d'abattage ;

Les animaux étant destinés à rejoindre la chaîne alimentaire, il est demandé de se prononcer sur :

- La sécurité d'un essai réalisé dans les conditions décrites par le pétitionnaire
- L'absence d'effets néfastes sur la santé humaine, la santé animale et l'environnement de l'utilisation des animaux concernés par l'essai pour la production de denrées alimentaires.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Alimentation animale » l'instruction de cette saisine. Ses travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. 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) ».

Le comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » a adopté les travaux d'expertise collective, suite aux travaux de deux rapporteurs, ainsi que les conclusions sur ce dossier lors de sa séance du 25 février 2020.

L'expertise s'est appuyée sur l'avis de l'Anses du 3 avril 2014 relatif aux lignes directrices pour les autorisations d'essais pour les produits non autorisés en alimentation animale. L'expertise 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'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).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

3.1. Présentation du dossier transmis et objectif de l'essai

Le principe de l'essai vise à contribuer à la mise en place d'une démarche de traçabilité des denrées animales. Le processus fonctionne sur le principe d'identification des produits par un « passeport géochimique » associé à un code unique pour chaque éleveur qui indique l'origine des denrées. Le principe de l'encodage consiste à faire métaboliser des isotopes stables du fer et du zinc afin de les retrouver dans les différentes parties de l'animal, d'en déterminer l'origine et ainsi identifier l'élevage d'où ils proviennent.

L'objectif de l'essai est l'utilisation de solutions de marquages qui contiennent des mélanges d'isotopes stables de fer (^{53}Fe , ^{54}Fe) et de zinc (^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn) qui sont apportés sous formes *i*) chlorure de fer (III) hexa hydraté [$\text{FeCl}_2(\text{H}_2\text{O})_4$]Cl, $2\text{H}_2\text{O}$, *ii*) chlorure de zinc anhydre, ZnCl_2 et *iii*) sulfate de zinc heptahydraté (ZnSO_4) $7\text{H}_2\text{O}$. La solution de marquage est donnée à l'animal directement dans l'eau d'abreuvement ou après incorporation dans l'alimentation.

Le protocole consiste en 1) la caractérisation des teneurs en Fe et Zn dans les aliments afin de déterminer les teneurs en isotopes marqués à apporter, 2) la génération du « passeport géochimique » des isotopes du site, 3) la création d'un code unique du site par une « boîte noire » en fonction de l'étape 2 (variation de l'abondance isotopique naturelle de 5 ‰ à 50 ‰ du Fe et du Zn et élaboration de la solution d'isotopes (« recette »)), 4) la production de la solution, 5) le déploiement de la solution de marquage chez le client, soit dans l'eau ajoutée soit dans un prémélange à base de CaCO_3 , 6) l'échantillonnage représentatif (non détaillé) des animaux marqués 7) l'analyse des teneurs en isotopes des produits animaux (non détaillée) et l'identification de l'origine (traçabilité).

Les animaux concernés sont les poulets (3 lots de 100, 500 et 20 000 animaux), les veaux (3 lots de 5, 15 et 50 animaux), les bovins (3 lots de 5, 15 et 25 animaux) et les porcs (3 lots de 5, 15 et 25 animaux). Les durées de marquage avant abattage sont respectivement de 8 à 10 j, 60 j, 100 j et 30 j pour les poulets, les veaux, les bovins, et les porcs. Le protocole ne précise pas les quantités des solutions d'isotopes apportées aux animaux. On y indique que l'enrichissement isotopique sera au minimum de 5 ‰ et au maximum de 50 ‰ de Zn et de Fe par rapport à la valeur mesurée lors de la caractérisation de l'aliment qui correspond à la première étape décrite précédemment.

3.2. Données fournies par le pétitionnaire

Le dossier contient la demande du pétitionnaire décrivant le protocole ci-dessus et le principe du marquage-encodage ainsi que six fiches de sécurité des différents minéraux : 1) chlorure de fer hexahydraté; 2) chlorure de Zinc Premel 5630, 3) chlorure de Zinc Premel 5631 ; 4) sulfate de Zinc heptahydraté PM 2231, 5) sulfate de Zinc heptahydraté PM 2232, 6) MSDS chlorure de Zinc. Cependant, aucune référence bibliographique n'est jointe au dossier.

Le dossier du pétitionnaire est donc extrêmement succinct. Il n'existe aucune information quantitative concernant les quantités des solutions de marquage utilisées, les enrichissements isotopiques exacts du Fer et du Zn dans les solutions utilisées ainsi que l'enrichissement isotopique obtenu ou attendu dans les denrées animales.

3.3. Conclusions du CES ALAN concernant la sécurité pour l'animal cible, l'Homme et l'environnement

Cette saisine porte sur l'utilisation de ces isotopes dans le cadre d'essais visant à leur utilisation en tant qu'additifs technologiques. Les règlements (CE) n°1831/2003 et n°429/2008 ainsi que l'avis de l'Anses du 3 avril 2014 relatif aux lignes directrices pour les autorisations d'essais pour les produits non autorisés en alimentation animale en tant qu'additifs, impliquent la présentation par le pétitionnaire de données concernant la sécurité pour l'animal, le consommateur et l'environnement, ce qui n'est pas le cas du dossier présenté.

Dans la mesure où les isotopes stables sont non radioactifs et présents dans l'environnement (donc dans l'alimentation), il est généralement admis qu'ils ne présentent pas de danger pour l'Homme. Par ailleurs, la revue de Koletzko *et al.* (1997) a évalué, chez l'Homme et l'animal, les effets biologiques et les effets indésirables de l'utilisation des isotopes stables, mais en se limitant aux éléments ^{13}C , ^{15}N et ^{18}O . Cette revue suggère que des différences de comportements biochimiques et physiques entre les isotopes sont probablement liées à l'amplitude de la différence de masse atomique entre l'isotope naturel (le plus abondant) et l'isotope utilisé pour le marquage. En extrapolant cette analyse aux isotopes du Fe et du Zn, il serait donc possible de considérer *a priori* l'absence de dangers liés à leur utilisation. Enfin, Scheleken *et al.* (2011) considèrent que, si l'utilisation en pratique des isotopes stables sur des milliers d'études chez l'Homme s'est avérée ne pas poser de risque significatif, il n'est pas possible néanmoins de considérer sans démonstration expérimentale que les isotopes stables ont une sécurité sans limite.

Concernant l'utilisation spécifique d'isotopes stables du Fe ou du Zn administrés par voie orale ou par injection intraveineuse pour tracer des flux de nutriments (absorption, biodisponibilité et partition des nutriments) à l'état physiologique ou pathologique chez l'animal ou l'Homme, ces pratiques ont été considérées comme ne présentant pas d'effets négatifs connus aux doses classiquement utilisées dans ces études (3 mg ^{67}Zn et 0,5 mg ^{70}Zn) pour des durées de 3 à 9 jours (IAEA, 2012 ; 2018).

Néanmoins, dans le cadre de la présente saisine, en l'absence de données fournies par le pétitionnaire sur les quantités administrées en isotopes stables du Fe et du Zn pour marquer les différentes espèces animales utilisées, il est impossible de se prononcer sur la sécurité pour la santé animale. Concernant la santé humaine, dans le cas où les produits issus des animaux objets de l'essai intégreraient la chaîne alimentaire, il s'avère également impossible d'évaluer les doses d'isotopes stables du Fe et du Zn auxquelles serait exposé un consommateur. La fourniture des données d'enrichissement isotopique en Fe et en Zn dans les différents compartiments corporels (à tout le moins le foie et le muscle) des animaux permettrait de comparer l'exposition alimentaire du consommateur aux quantités d'isotopes qui ont pu être utilisées dans les essais rapportés par l'IAEA¹ (2012, 2018).

Le pétitionnaire ne fournit pas non plus de données concernant les quantités des différents isotopes utilisés. Il est donc impossible de se prononcer sur les rejets d'isotopes et donc sur la sécurité pour l'environnement.

Concernant l'utilisateur, le pétitionnaire fournit la fiche technique qui contient des informations sur la sécurité des différents produits qui seront utilisés dans l'essai. Des mesures de précaution devront être prises telles que préconisées dans la fiche, à savoir le port d'un équipement de protection des yeux / visage et des gants pendant la manipulation.

Au vu des éléments développés ci-dessus, le CES ne peut pas se prononcer sur la sécurité pour les espèces animales, l'innocuité pour l'Homme et l'impact environnemental de l'utilisation des isotopes stables du Fe et du Zn à partir des éléments présentés dans le dossier. Afin de mener une analyse complète, le CES devra disposer de données précises concernant les niveaux exacts d'enrichissement des solutions isotopiques lors de l'étape d'élaboration, les quantités d'isotopes

¹ International Atomic Energy Agency

utilisées et les teneurs en isotopes stables obtenues ou attendues dans les denrées animales ainsi que des informations concernant les enrichissements isotopiques naturels en Fe et en Zn dans les denrées animales.

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

4. CONCLUSIONS 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 ». L'Anses souligne que les lacunes du dossier pour lequel elle a été saisie auraient pu conduire à le faire compléter par le pétitionnaire au stade de la recevabilité.

Dr. Roger Genet

MOTS-CLÉS / KEY-WORDS

Alimentation animale, autorisation d'essai, isotope stable, ruminant

Feed, trial authorization, stable isotope, ruminant

BIBLIOGRAPHIE

International Atomic Energy Agency (IAEA), Vienna. 2012. Assessment of iron bioavailability in humans using stable iron isotope techniques. IAEA human health series, ISSN 2075–3772 ; no. 21

International Atomic Energy Agency (IAEA), Vienna. 2018. Assessment of zinc metabolism in humans using stable zinc isotope techniques. IAEA human health series, ISSN 2075–3772 ; no. 35

Koletzko, B., T. Sauerwald et H. Demmelmair. 1997. Safety of stable isotope use. European journal of pediatrics 156(1): S12-S17.

Schellekens RC, Stellaard F, Woerdenbag HJ, Frijlink HW et Kosterink JG. 2011. Applications of stable isotopes in clinical pharmacology. Br J Clin Pharmacol. 72(6):879-97