

AVIS

SAISINE N° 2001-SA-0111

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif au projet d'arrêté portant interdiction de la prescription, la délivrance et
l'administration des préparations extemporanées vétérinaires et des autovaccins
contenant des éthers de glycol**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie le 2 mai 2001 par la Direction générale de l'alimentation et la Direction générale de la santé d'une demande d'avis sur un projet d'arrêté portant interdiction de la prescription, la délivrance et l'administration des préparations extemporanées vétérinaires et des autovaccins contenant des éthers de glycol.

L'avis suivant est étayé par les connaissances relatives à la toxicologie des éthers de glycol, tant chez l'animal que chez l'Homme, au regard de l'intérêt thérapeutique de ces produits.

1. La toxicologie des éthers de glycol :

Les éthers de glycol se divisent en deux principaux groupes : les dérivés de l'éthylène glycol (série E) et les dérivés du propylène glycol (série P). Chaque groupe comprend deux sous-groupes : les éthers et les éthers-esters (généralement des acétates). D'un point de vue toxicologique, cette différence n'a pas de conséquence, car les éthers-esters sont transformés très rapidement en éthers dans l'organisme. Les composés de la série E et plus particulièrement 4 dérivés (le méthylglycol, l'éthylglycol et leur acétate) posent de sérieux problèmes toxicologiques. En raison d'une voie de métabolisation différente, les dérivés de la série P ne sont pas concernés par ces problèmes toxicologiques.

Les données bibliographiques concernant les composés de la série E sont relativement abondantes et permettent de dresser leur profil toxicologique.

Profil toxicologique chez l'animal

Les 4 éthers de glycol de la série E, cités ci-dessus induisent :

- une toxicité reproductive chez le mâle : atrophie de l'appareil reproducteur, atteinte de la spermatogenèse,...

- une toxicité reproductive chez la femelle : allongement du cycle oestral et du temps de gestation, fertilité réduite,...
- une toxicité pour le développement de l'embryon et du fœtus : diminution de la taille des portées, baisse du poids des nouveau-nés, malformations,...

Ces effets sont observés chez toutes les espèces animales testées et ce quel que soit le mode d'exposition.

Ces composés induisent également des effets hématologiques tels que des aplasies médullaires pour certaines espèces animales.

Profil toxicologique chez l'homme

Le schéma principal de métabolisation de ces éthers de glycol est commun à toutes les espèces animales et à l'homme. De plus le temps de demi-vie des métabolites actifs étant plus élevé chez l'homme, il est donc probable que l'homme soit plus sensible que l'animal vis-à-vis de la toxicité de ces produits.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une diminution de la taille des testicules, une prévalence accrue d'oligospermie, une augmentation des avortements spontanés et des malformations.

Statut au regard des LMR

Un seul éther de glycol : l'éther monoéthylique de glycol ou diéthylène glycol monoéthyl éther, bénéficie d'une inscription en annexe II du règlement (CEE) n°2377/90 du Conseil établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. Cet éther de glycol n'appartient pas à la série E faisant l'objet de l'interdiction.

2. L'intérêt thérapeutique

Les éthers de glycol sont essentiellement utilisés en tant qu'excipients. Leurs propriétés galéniques et physico-chimiques ne leur confèrent pas un caractère indispensable ou irremplaçable dans les préparations extemporanées ou les auto-vaccins.

En conséquence, le rapport bénéfice/risque pour les produits mentionnés par l'arrêté, tant au plan de la santé humaine qu'animale est négatif. L'interdiction posée par ce projet d'arrêté permettrait donc d'éviter les risques de toxicité sur les fonctions reproductrices et hématologiques chez l'animal, pour des médicaments vétérinaires qui ne sont pas soumis à un processus d'évaluation individualisé, ni soumis à autorisation administrative.

De plus, cette interdiction compléterait les décisions de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, en écartant tout risque au regard de la santé humaine par ingestion de denrées animales contaminées.

Aussi l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis favorable à cet arrêté d'interdiction.

Fait à Maisons-Alfort, le 29 novembre 2001

Martin HIRSCH