

Maisons-Alfort, le 26 septembre 2001

LE DIRECTEUR GENERAL

Réf. : 2001-SA-0040

Avis
de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
sur un dossier de réévaluation d'un additif de la catégorie des
coccidiostatiques à base de narasin pour les poulets à l'engraissement

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 coccidiostatiques à base de narasin pour les poulets à l'engraissement 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 18 septembre 2001, l'Afssa a rendu l'avis suivant :

Section I : Résumé des données du dossier

Considérant que le produit est une préparation contenant du narasin qui est un ionophore polyéther liposoluble produit par fermentation d'une souche de *Streptomyces aureofaciens* ;

Considérant que le narasin est actuellement autorisé par la directive 70/524/CEE dans les aliments composés pour poulets à l'engraissement à une concentration comprise entre 60 et 70 mg par kilogramme d'aliment et que l'administration est interdite 5 jours au moins avant abattage ;

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

Considérant que le narasin est globalement bien défini au plan de ses caractéristiques physiques et chimiques mais que certaines insuffisances concernant la teneur en substance active du produit, la stabilité de l'additif et les indications sur la présence et les méthodes de contrôle de certains contaminants ont été relevées ;

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

Considérant que les résultats originaux concernant l'efficacité du narasin, présentés lors de la demande initiale d'autorisation de cette substance et obtenus au moyen de méthodes pertinentes, sont valides et démontrent l'efficacité de cette substance vis-à-vis des coccidioses habituelles du poulet ;

Considérant qu'aucune étude récente ne vient compléter le dossier original, alors même que les caractéristiques des isolats de souches de coccidies ont évolué au cours du temps sur le plan de la résistance ;

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

Etudes sur les espèces cibles

Considérant qu'une série d'essais a été conduite afin de déterminer la sécurité d'emploi du narasin tant sur l'espèce cible (poulets) que sur d'autres espèces animales (bovin, cheval, porc) ;

Considérant que la marge de sécurité n'excède pas deux fois la dose utile de 80 mg par kilogramme d'aliment chez le poulet ;

Considérant que selon la littérature les dindons se révèlent extrêmement sensibles à la présence de narasin même aux doses couramment utilisées dans les élevages de poulets de chair (60 à 80 mg par kilogramme d'aliment) ;

Considérant qu'aucun essai de toxicité n'est rapporté concernant le risque de toxicité du narasin chez le lapin bien que la sensibilité de cette espèce au produit soit rapportée ;

Considérant qu'aucune investigation n'a été conduite chez les autres volailles et la pintade en particulier ;

Considérant que les essais de toxicité en doses unique et chronique montrent une bonne tolérance des porcins et des bovins au narasin aux doses préconisées pour le poulet ;

Considérant que le risque toxique notable que représente la consommation accidentelle par des chevaux d'un aliment supplémenté en narasin (60-80 mg par kilogramme d'aliment) à destination des volailles doit amener à prendre toute mesure nécessaire afin d'éviter les contaminations croisées ;

Etudes microbiologiques

Considérant que le narasin possède un pouvoir antibactérien mais qu'il n'est pas utilisé en médecine humaine ou en thérapeutique vétérinaire et que sa formule chimique ne présente aucune similitude avec celle des autres molécules antibiotiques actuellement utilisées en thérapeutiques humaine et animale ;

Considérant que le spectre d'activité du narasin concerne essentiellement les bactéries Gram-positives, ainsi que *Bacteroides fragilis* ;

Considérant que l'absence d'utilisation de la molécule en thérapeutiques humaine et animale, de résistance croisée avec les autres molécules antibiotiques, d'effets défavorables sur le portage et l'excrétion fécale salmonelliques (à la dose maximum de 80 mg par kilogramme d'aliment) et d'induction de résistance à la molécule chez des bactéries intestinales majeures incluant *Clostridium perfringens*, constituent des éléments de sécurité microbiologique favorables à l'usage du narasin comme anticoccidien dans l'alimentation du poulet de chair, en respectant la dose maximum autorisée de 80 mg par kilogramme d'aliment ;

Etude du métabolisme et des résidus

Considérant que le narasin est absorbé et métabolisé par le poulet en un très grand nombre de métabolites dont la structure des plus abondants (11,3 % pour le majeur) a été établie au niveau des excréta, le narasin inchangé ne représentant qu'une faible proportion (3-4 %) ;

Considérant que les voies métaboliques sont identiques chez le poulet et le rat ;

Considérant que l'équilibre métabolique est atteint après 4 jours d'administration continue chez le poulet, que le foie est le tissu-cible, mais que les métabolites tissulaires également très

nombreux et représentant chacun moins de 10 % des métabolites totaux n'ont pu être identifiés et ne permettent pas d'établir le résidu marqueur ;

Considérant que le narasin est seulement identifiable au niveau de la graisse et de la peau où il représente 30 à 40 % des résidus totaux, qu'une étude de déplétion consécutive à l'administration continue (> 4 jours) de la dose proposée (100 mg par kilogramme d'aliment) fournit une quantification des résidus totaux (exprimés en équivalent narasin) et du narasin inchangé dans les différents tissus et organes consommés, pour différents temps de retrait de l'additif ;

Etudes sur les animaux de laboratoire

Considérant que le narasin, présente une toxicité assez élevée chez la souris et le rat mais qu'il est non mutagène, non génotoxique et non cancérigène ;

Considérant qu'il est possible de fixer pour ce produit, sur la base des données de toxicité chronique chez le chien, une dose sans effet de 0,5 mg/kg/j et qu'un facteur de sécurité de 100 est justifié pour calculer la dose journalière admissible (DJA) pour l'Homme ;

Evaluation de la sécurité pour le consommateur humain

Considérant la similitude du devenir métabolique du narasin chez le poulet et le rat qui permet de valider l'évaluation toxicologique expérimentale des résidus consommés par l'Homme conduite chez les rongeurs ;

Considérant que la DJA pour l'Homme calculée sur la base des critères toxicologiques retenus (0,3 mg/j) est supérieure à celle obtenue à partir de critères microbiologiques ;

Considérant les difficultés liées à la présence de résidus tissulaires multiples et en très faible quantité dont la toxicité n'est pas caractérisée et donc la nécessité de prendre en compte la totalité des résidus tissulaires et de leur attribuer une toxicité intrinsèque équivalente à celle du narasin, alors même que leur activité biologique est très inférieure ;

Considérant le calcul d'exposition du consommateur aux résidus tissulaires mesurés chez le poulet qui s'avère être inférieur à la DJA toxicologique (24 % de cette valeur) mais supérieur à la DJA microbiologique (130 % de cette valeur) en l'absence de temps de retrait du produit (temps de retrait 0) ;

Considérant cependant qu'en adoptant une position moins restrictive justifiée de par l'activité antibiotique restreinte (20 %) des métabolites qui constituent l'essentiel des résidus consommés l'exposition du consommateur exprimée en activité antibiotique équivalente au narasin ne représente plus que 27 % de la DJA microbiologique au temps de retrait 0 ;

Considérant que la sécurité du consommateur se trouve assurée pour la dose maximale du produit préconisée par le pétitionnaire pour le poulet et en l'absence de temps de retrait ;

Evaluation de la sécurité pour le manipulateur

Considérant qu'un risque d'irritation oculaire existe pour le manipulateur des prémélanges et aliments composés, tant au niveau de l'industrie de l'alimentation animale que de l'élevage ;

Impact environnemental

Considérant que l'additif est fortement métabolisé en produits dont l'activité biologique est moindre, mais dont la toxicité n'est pas caractérisée, le résidu majeur sera la molécule et ses métabolites ;

Considérant que l'additif n'est pas de nature physiologique/naturelle, qu'il n'est pas destiné aux animaux de compagnie ou à l'aquaculture ;

Considérant que la PEC (Concentration Environnementale Prévisible) étant supérieure à 100 µg/kg dans le lisier, supérieure à 10 µg/kg dans les sols et supérieure à 0,1 µg/l dans les eaux courantes et dans les eaux profondes, une évaluation de phase II est nécessaire ;

Considérant que les résultats de l'évaluation de phase IIA montrent que le log P (P : coefficient de partage octanol/eau) est élevé, mais que le produit étant métabolisé rapidement chez l'animal, le risque de bioaccumulation est faible ;

Considérant que le produit est nocif pour les organismes aquatiques, mais que les rapports PEC/PNEC sont inférieurs aux valeurs seuils proposées par l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal Products, que pour les vers de terre, les rapports PEC/PNEC pourraient cependant être supérieurs à 1 ;

Considérant qu'une évaluation de phase IIB n'est pas nécessaire, le risque écotoxicologique pouvant être considéré globalement comme 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 coccidiostatiques à base de narasin pour les poulets à l'engraissement permettent de répondre aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée notamment aux lignes directrices moyennant le fait que les points suivants puissent être complétés :

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

- Diminuer la tolérance analytique (de 10 %) appliquée sur le dosage du narasin dans le produit,
- Augmenter la teneur minimale indiquée pour le facteur A (85 %),
- Indiquer les caractéristiques de la (ou des) souche(s) de *S. aureofaciens* utilisée,
- Montrer l'absence du microorganisme producteur vivant dans la substance active,
- Indiquer les contrôles effectués pendant et après la fermentation, ainsi que sur l'additif, afin de détecter des contaminations microbiennes éventuelles,
- Vérifier si l'ingrédient dénommé « chicken oil » est acceptable, compte tenu de son origine exacte, au regard des législations française et européenne visant les matières premières d'origine animale,
- Fournir les résultats de dosages du plomb, cadmium, mercure et arsenic obtenus avec des limites de détection adéquates (directive 1999/29/CE),
- Fournir des données de stabilité du narasin dans les prémélanges.

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

- Fournir des études complémentaires conduites avec des isolats actuels de coccidies pour vérifier la conservation de l'efficacité du produit,
- Inclure dans le protocole expérimental des lots non infectés servant de référence en adaptant l'infrastructure pour qu'ils ne s'infectent pas accidentellement en cours d'étude pour des essais en parquets.

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

Etudes sur les espèces cibles

- Présenter des résultats d'essais de tolérance afin d'apprécier la sensibilité spécifique de la pintade au produit,
- Réaliser un essai de toxicité chronique sur l'ensemble de la période de croissance de lapereaux en post sevrage aux doses de 10, 30 et 60 mg par kilogramme d'aliment, afin de valider le risque toxicologique réel du narasin dans cette espèce.

Impact environnemental

- Revoir les valeurs de toxicité et d'évaluation du risque pour les vers de terre.

Martin HIRSCH