

Maisons-Alfort, le 27/11/2002

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un dossier de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de nicarbazine pour les poulets de chair

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 16 mai 2002 d'une demande d'avis sur le dossier de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de nicarbazine pour les poulets de chair.

Le règlement CE/2205/2001 du 14 novembre 2001 a supprimé l'ancienne autorisation de cet additif pour mise en conformité avec les lignes directrices, l'interdiction entrant en vigueur le 15 mai 2002. Le pétitionnaire dépose un nouveau dossier pour ce produit pour les poulets de chair.

Ce dossier entre dans le cadre de la directive 70/524/CEE modifiée et doit être établi selon les lignes directrices fixées par la directive 87/153/CEE modifiée.

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

#### **Considérations relatives au résumé des données du dossier (Section I)**

La substance active, la nicarbazine, est un complexe équimoléculaire de 4,4' dinitrocarbanilide (DNC) et de 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine (HDP), obtenu par synthèse chimique.

L'additif est une préparation contenant de la nicarbazine (250 g), de l'acide stéarique (120-130 g), du polysorbate (13-15 g) et du rémoulage de blé (qsp 1000 g). Il se présente sous forme de particules. Les doses minimale et maximale indiquées pour les poulets de chair sont de 100 et 125 mg de nicarbazine par kilogramme d'aliment jusqu'à l'âge maximal de quatre semaines, avec un temps de retrait avant abattage de 9 jours.

#### **Considérations relatives à l'identité, aux caractéristiques, aux conditions d'emploi de l'additif et aux méthodes de contrôle (Section II)**

Le produit est bien défini au plan de ses caractéristiques physiques et chimiques. Sont cependant absentes les informations relatives à la contamination éventuelle de l'additif en éléments indésirables (plomb, arsenic, cadmium, mercure) et en dioxines.

Des méthodes de contrôle de la substance active dans l'additif, les prémélanges et les aliments, ainsi que du résidu dinitrocarbanilide (DNC) dans les tissus, sont décrites et validées.

***Considérations relatives aux études concernant l'efficacité de l'additif (Section III)***

L'efficacité du produit a été évaluée sur la base d'études réalisées en batterie, en parquets et en conditions terrain. Toutes ces études datent de plus de 10 ans (certaines des années 1950) et l'absence des données brutes ne permet pas une analyse complète des résultats.

Certains de ces essais ont démontré que la nicarbazine présentait une efficacité réelle contre les espèces coccidiennes propres au poulet. Toutefois, l'efficacité du produit devrait être confirmée dans les conditions actuelles de l'élevage en Europe (souches de volailles et de coccidies, pratiques d'élevage).

***Considérations relatives aux études concernant la sécurité d'emploi de l'additif (Section IV)******Considérations relatives aux études sur les espèces cibles***

Un essai de toxicité aiguë a permis d'établir une DL<sub>50</sub> de 2400 mg/kg PV et une dose de 200 mg/kg PV en administration répétée (équivalent à 4000 mg/kg dans l'aliment) au-dessus de laquelle un accroissement de la mortalité est observé.

Une série d'essais de toxicité à dose répétée, également ancienne, montre que la marge de sécurité de la nicarbazine pour les poulets de chair est très faible et ne dépasse pas 1,5 fois la dose maximale indiquée de 125 mg par kilogramme d'aliment.

Un essai récent de toxicité à dose répétée montre que la marge de sécurité de la nicarbazine ne dépasse guère la dose de 125 mg par kilogramme d'aliment, dose qui s'avère sans risque identifié pour le poulet de chair.

Bien que la tolérance de l'espèce cible vis-à-vis de la nicarbazine soit limitée, il apparaît que la préconisation d'une prescription limitée aux 28 premiers jours de l'élevage, ainsi que la réversibilité rapide des quelques effets néfastes observés lors de surdosage (principalement une baisse de l'ingéré avec baisse corrélative des performances de croissance), permettent de considérer le recours à la nicarbazine en tant qu'anti-coccidien à la dose proposée de 125 mg/kg d'aliment comme acceptable pour l'espèce cible.

L'impact négatif, même à faible dose, de la nicarbazine sur les performances de ponte de la poule et surtout l'éclosabilité des oeufs, est très précoce et très marqué. Il existe donc un risque en cas de contamination croisée des aliments, même si les troubles observés s'avèrent réversibles en totalité.

Il est à noter que la fertilité des poulets mâles reproducteurs ne semble pas affectée par la nicarbazine, un retard de maturation testiculaire ayant été observé avec une supplémentation au niveau très élevé de 1600 mg de nicarbazine par kilogramme d'aliment.

Les études réalisées chez les dindes indiquent une dose sans effet de 1000 mg/kg d'aliment chez les jeunes oiseaux et une valeur encore plus élevée chez les animaux plus âgés.

Des études conduites chez certains mammifères domestiques (ovins, veaux, porcs, chiens), bien qu'anciennes, montrent qu'ils manifestent également une très bonne tolérance vis-à-vis de la nicarbazine (4000, >200, 10 000 et 16 000 mg/kg respectivement).

Ces données indiquent que les risques associés à un surdosage accidentel des aliments destinés à ces catégories et espèces sont négligeables.

### **Considérations relatives aux études microbiologiques**

La nicarbazine est un anticoccidien qui n'est pas utilisé en médecine humaine ni en thérapeutique vétérinaire et dont la formule chimique ne présente aucune similitude avec celle des molécules antibiotiques actuellement utilisées.

Les concentrations minimales inhibitrices déterminées sur différentes espèces bactériennes montrent que la molécule n'exerce aucune activité antibactérienne.

Cette absence d'activité antibactérienne ainsi que la composition chimique particulière de l'additif peuvent permettre d'envisager que l'additif n'induit pas de résistance croisée avec des antibiotiques. De même, en raison de cette absence d'activité antibactérienne, la possibilité de sélectionner des souches résistantes sur le terrain est sans objet.

Les études conduites chez le poulet montrent que la nicarbazine ne favorise ni l'invasion, ni la colonisation de l'animal par *Salmonella enteritidis*, ni la colonisation digestive, donc le portage et l'excrétion par *E. coli* O157 :H7.

L'ensemble des données présentées permet de conclure que l'usage de la nicarbazine, à la dose de 125 mg par kilogramme d'aliment chez le poulet, ne présente pas de risque d'un point de vue microbiologique.

### **Considérations relatives à l'étude du métabolisme et des résidus**

Les études de métabolisme ont été conduites sur des poulets qui ont reçu pendant 2, 3, 4, 5 ou 7 jours un aliment contenant 125 ppm de nicarbazine dont, soit la fraction dinitrocarbanilide (DNC), soit la fraction hydroxydiméthylpyrimidine (HDP) étaient marquées au <sup>14</sup>C.

La fraction DNC a été largement absorbée et en partie métabolisée dans le foie puis éliminée dans les fèces. Les principaux métabolites formés ont été identifiés. Quelques incertitudes demeurent sur les voies de métabolisation, en particulier sur l'origine de la DNC inchangée dans les excréta, mais elles n'ont d'incidence ni sur la sécurité du consommateur ni sur le risque environnemental. Chez le rat, cette fraction conduit aux mêmes métabolites que chez le poulet.

Concernant la fraction HDP, son absorption est rapide et quasi totale. L'élimination est également rapide et se fait principalement dans l'urine sous forme d'HDP

inchangé. Aucun métabolite urinaire ne représente plus de 10 % de la radioactivité totale, ce qui ne rend pas nécessaire leur identification.

Les études cinétiques de distribution et de mobilisation des résidus se sont appuyées sur les travaux utilisant le HDP et la DNC marqués. D'autres études ont porté sur le statut résiduel de la nicarbazine chez des animaux placés dans les conditions pratiques d'élevage, nourris plusieurs semaines avec un aliment supplémenté à 125 mg par kilogramme d'aliment, puis soumis à un temps de retrait de plusieurs jours.

Les résultats montrent que le foie est le tissu-cible. Le HDP et la DNC inchangés constituent les résidus majeurs tissulaires. Du fait de sa concentration plus élevée et de sa rémanence plus longue, le DNC est considéré comme le résidu-marqueur.

#### ***Considérations relatives aux études sur les animaux de laboratoire***

La nicarbazine s'avère être non génotoxique. Elle n'est ni irritante au niveau oculaire et cutané, ni sensibilisante. Du fait de sa granulométrie elle est irritante par inhalation, mais elle n'est pas toxique par cette voie. Bien qu'engendrant des effets materno- et embryo-toxiques, mais à des doses relativement élevées (> 400 mg/kg), la nicarbazine n'est pas tératogène.

Dans la mesure où les données de base correspondant aux études de toxicité à 90 jours et de toxicité chronique ne sont pas disponibles, il n'est pas possible de fonder un jugement sur ces éléments importants du dossier toxicologique.

#### ***Considérations relatives à l'évaluation de la sécurité pour le consommateur humain***

Dès lors que les données toxicologiques ne permettant pas la fixation d'une DSE pour la nicarbazine, il n'est pas possible de calculer une dose journalière admissible pour l'Homme et la sécurité d'emploi de cette substance pour le consommateur humain ne peut être établie.

#### ***Considérations relatives à l'évaluation de la sécurité pour le manipulateur***

La nicarbazine n'est irritante ni pour la peau, ni pour les yeux et n'induit pas de sensibilisation secondaire. Sa toxicité systémique semble faible bien que les études correspondantes soient anciennes et ne permettent pas de définir de dose sans effet.

Concernant les effets de l'inhalation, la polypnée est provoquée chez le rat suite à une exposition de 4 heures à la concentration de 0,147 mg de produit par litre d'air, cependant, l'absence d'effets toxiques justifie l'absence de classement. En revanche des mesures de protection respiratoire (port de masque) doivent être prises lors de la manipulation de l'additif et des prémélanges.

#### ***Considérations relatives à l'impact environnemental***

La nicarbazine est éliminée dans l'environnement sous forme de dinitrocarbanilide (DNC) et d'hydroxydiméthylpyrimidine (HDP). Le DNC est une substance dont le risque de bio-accumulation est élevé (logKow =3,6), elle est très fortement adsorbée

et se dégrade très difficilement (DT50 environ 1 an). Il est peu probable que cette substance contamine significativement les milieux aquatiques. Le HDP est une molécule très soluble, probablement peu retenue par les sols. Aucune des deux molécules n'est écotoxique pour les organismes terrestres et aquatiques.

Le risque pour les milieux aquatiques est considéré comme faible. Une évaluation de phase II B est nécessaire pour préciser le devenir et les effets (y compris la bioaccumulation potentielle) du DNC pour les milieux terrestres.

**L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments** considère que :

- les éléments scientifiques fournis par le dossier de demande d'autorisation de l'additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de nicarbazine pour les poulets de chair ne répondent pas aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée notamment aux lignes directrices ;
- les points suivants doivent être complétés :

*Section II : Identité, caractéristiques, conditions d'emploi de l'additif - méthodes de contrôle*

- Fournir les données relatives à la contamination de l'additif en éléments indésirables (arsenic, cadmium, mercure, plomb) et en dioxines.

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

- Fournir des études en batteries ou en parquets avec des isolats récents de coccidies issus de pays de l'Union Européenne afin de démontrer l'efficacité de la nicarbazine sur les isolats actuels de coccidies,
- Réaliser des études en conditions du terrain reflétant les pratiques d'élevage et les souches de volailles couramment utilisées en Europe.

*Section IV : Sécurité d'emploi de l'additif*

*Etudes sur les animaux de laboratoire*

- Fournir les données complètes concernant la toxicité à 90 jours et la toxicité chronique de la nicarbazine.

*Impact environnemental*

- Réaliser une évaluation de phase II B pour préciser le devenir et les effets (y compris la bioaccumulation potentielle) du dinitrocarbanilide pour les milieux terrestres.

**Martin HIRSCH**