

Maisons-Alfort, le 30 juin 2010

AVIS

De l'agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif au dossier de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de nicarbazine destiné aux poulets de chair

1. RAPPEL DES SAISINES INITIALES

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) avait été saisie le 24 décembre 2008 et le 4 septembre 2009 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes d'une demande d'avis sur un dossier de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de nicarbazine destiné aux poulets de chair. L'Afssa avait rendu, le 4 novembre 2009, un avis défavorable à cette demande d'autorisation, considérant que :

- le pétitionnaire devait présenter des études de stabilité du DNC (4,4'-dinitrocarbanilide) à - 20°C,
- dans l'attente des résultats d'une nouvelle étude de toxicité subchronique chez le rat, il était recommandé de se baser sur les LMR indiquées par le JECFA en 1998,
- le pétitionnaire ne présentait pas les éléments suffisants pour justifier du délai d'attente qu'il proposait (5 jours),
- il n'était pas possible d'accepter la révision du calcul de la PNEC et donc une étude de phase II B restait à fournir.

2. CONTEXTE DES QUESTIONS POSEES APRES RENDU DES AVIS

Le 10 mars 2010, l'EFSA a rendu un avis sur la sécurité et l'efficacité de cet additif à base de nicarbazine chez le poulet de chair.

Le 10 mai 2010, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes a sollicité l'Afssa pour obtenir un complément d'avis suite à l'avis de l'EFSA et à la transmission de nouvelles données par le pétitionnaire.

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisés (CES) « Alimentation animale », réuni les 18 mai et 15 juin 2010.

L'expertise a été conduite sur la base :

- ✓ Des avis de l'Afssa du 25 juin et du 4 novembre 2009 portant sur les réponses aux questions sur le dossier de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de nicarbazine destiné aux poulets de chair,

- ✓ De l'avis de l'EFSA du 10 mars 2010 portant sur la sécurité et l'efficacité du Koffogran (nicarbazine) chez le poulet de chair,
- ✓ Des éléments complémentaires fournis à la DGCCRF par le pétitionnaire (étude de toxicité subchronique chez le rat, données complémentaires relatives à l'évaluation environnementale de la nicarbazine) ; ces éléments ont été également expertisés par l'EFSA.

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Afssa est fondé sur l'avis du Comité d'experts spécialisé «Alimentation animale» dont les éléments sont présentés ci-dessous :

4.1. Considérations relatives à l'évaluation de la sécurité de l'additif pour le consommateur humain

Nouvelle étude de toxicité subchronique chez le Rat

Une première étude de toxicité subchronique de la nicarbazine chez le Rat avait été réalisée. Trois lots de 30 rats mâles et femelles avaient reçu dans l'aliment de la nicarbazine aux doses de 181-189, 384-400 et 599-619 mg/kg poids corporel/j pendant 91 jours. Cette étude n'avait pas permis de déterminer de NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) ; en effet, des effets néfastes avaient été observés à toutes les doses testées, y compris à la plus faible dose testée de 181 mg nicarbazine/kg poids corporel/j.

Une seconde étude, plus récente, de toxicité subchronique du DNC, et non de la nicarbazine, chez le Rat est réalisée. Trois lots de 15 rats mâles et 15 rats femelles reçoivent par voie orale directe (gavage) le DNC aux doses de 106, 284 et 709 mg/kg poids corporel/j pendant 91 jours. Aucun effet néfaste lié au DNC n'est observé à aucune des trois doses testées. Une NOAEL de 709 mg DNC/kg poids corporel/j peut donc être déterminée. Les résultats peuvent apparaître contradictoires entre ces deux études. Néanmoins, ils peuvent en partie s'expliquer par une exposition systémique des rats au DNC inférieure lorsque le DNC est administré seul au lieu d'être administré conjointement au HDP (hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine), sous forme de nicarbazine ou non, ce que montre une étude de biodisponibilité relative par voie orale du DNC réalisée chez le Rat.

Détermination d'une dose journalière admissible (DJA)

Les résidus de HDP dans les denrées alimentaires d'origine animale étant quantitativement négligeables par rapport à ceux du DNC dans les mêmes denrées, le consommateur est donc presque exclusivement exposé, non pas à la nicarbazine, mais au DNC. En outre, le métabolisme de la nicarbazine est similaire chez les rats et les poulets. Il apparaît donc judicieux, comme le propose l'EFSA (EFSA, 2010), de déterminer une DJA du DNC, et non de la nicarbazine, basée sur les NOAEL déterminées chez les animaux de laboratoire.

Sur la base des essais fournis, il est possible de déterminer une DJA du DNC en se basant sur la plus faible NOAEL issue de l'essai de toxicité chronique du DNC chez le Chien (154 mg DNC/kg poids corporel/j). La validité des résultats de cet essai, même s'il n'a pas été réalisé dans des conditions BPL, est confirmée par les résultats de la nouvelle étude de toxicité subchronique du DNC chez le Rat. En utilisant un facteur de sécurité de 200 tel que proposé par l'EFSA, ce qui est justifié étant donné les conditions de l'essai par rapport aux critères actuels, la DJA du DNC est de 770 µg/kg poids corporel/j (46 mg/j pour un homme de 60 kg).

Détermination des limites maximales de résidus (LMR)

L'EFSA propose de nouvelles LMR du DNC dans le muscle, le foie, le rein, la graisse et la peau de poulets. Le calcul est notamment basé sur les résultats de l'étude de cinétique de déplétion des

résidus de nicarbazine dans le muscle, le foie, le rein, la graisse et la peau de poulets de chair après ingestion de l'additif (nicarbazine) à la dose de 125 mg/kg d'aliment pendant 28 jours consécutifs. Les LMR proposées par l'EFSA figurent dans le tableau 1. Elles sont acceptables, la consommation de denrées alimentaires contenant du DNC à une concentration correspondant à la LMR conduisant à une ingestion par le consommateur de résidus totaux ne représentant que 24% de la DJA.

| | Muscle | Foie | Rein | Graisse et peau | Somme |
|------------------------------------|----------|-----------|----------|-----------------|----------|
| LMR proposée (mg/kg) | 4 | 15 | 6 | 4 | - |
| Ratio résidu marqueur/résidu total | 0,2 | 0,4 | 0,3 | 0,4 | - |
| Consommation de denrée (kg/j) | 0,3 | 0,1 | 0,01 | 0,09 | 0,5 |
| Consommation de résidus (mg/j) | 6,00 | 3,75 | 0,20 | 0,90 | 10,85 |

Tableau 1. LMR proposées en fonction des différents organes

Délai d'attente

La méthode statistique de la détermination du délai d'attente n'est pas utilisable, notamment en raison d'un manque de données de concentrations résiduelles quantifiables dans certains tissus. La méthode non statistique de la détermination du délai d'attente conduit à la proposition d'un délai d'attente de un jour, comme proposé par l'EFSA, les concentrations résiduelles en DNC dans tous les tissus étant inférieures aux LMR dès le premier jour suivant l'arrêt d'ingestion de l'additif (nicarbazine).

4.2. Considérations relatives à l'impact environnemental

L'EFSA indique dans son avis du 10 mars 2010, qu'elle ne « *s'attend pas à ce que l'utilisation de la nicarbazine à la dose recommandée représente un risque prévisible pour le compartiment sol, les eaux souterraines ou l'empoisonnement secondaire. En l'absence de données brutes de toxicité pour les algues, le risque pour les eaux de surface n'a toutefois pas pu être évalué.* »

Les conclusions des avis de l'Afssa de 2009 indiquaient que Le rapport PEC/PNEC de la HDP était supérieur à 1 (2,1) au vu des résultats des essais de phase IIA (toxicité aiguë), ce qui justifiait de conduire des tests de phase IIB. Les éléments complémentaires fournis dans la saisine ne conduisent pas à modifier cette conclusion.

Les résultats d'essais de phytotoxicité aiguë (EC50) sur deux modèles de plantes (radis et haricot mungo) ne peuvent être requalifiés en résultats d'essais de phytotoxicité chronique pour lequel un facteur de sécurité de 10 serait appliqué au lieu de 100.

Cette évaluation complémentaire est d'autant plus justifiée que la nicarbazine est utilisée comme additif en traitement long sur les poulets (28 jours) et les fientes ainsi produites seront vectrices de quantités importantes de HDP. Utilisé de façon large dans bon nombre d'élevages, il est possible que des effets environnementaux apparaissent. Seule, une évaluation de phase IIB permettrait de les apprécier.

5. CONCLUSION

L'Afssa conclut que la sécurité de l'additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de nicarbazine destiné aux poulets de chair est démontrée pour du consommateur, l'animal et l'utilisateur ; le délai d'attente d'un jour, proposé par l'EFSA, est approprié.

Cependant, concernant l'impact environnemental, une évaluation de phase IIB est requise afin de garantir la sécurité du produit pour l'environnement.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Additif, alimentation animale, coccidiostatique, nicarbazine, poulet de chair, autorisation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Afssa (2009). Avis du 25 juin 2009 relatif aux réponses aux questions concernant une demande d'autorisation d'essai d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de nicarbazine destiné au poulet de chair.

Afssa (2009). Avis du 4 novembre 2009 relatif aux réponses aux questions concernant une demande d'autorisation d'essai d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de nicarbazine destiné au poulet de chair.

EFSA (2010). Avis de l'EFSA du 10 mars 2010 relatif à la sécurité et à l'efficacité du Koffogran (nicarbazine) chez le poulet de chair. Efsa journal 2010 ; 8(3) : 1551.