



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Afssa – Saisine n° 2008-SA-0005

Saisine liée n° 2004-SA-0264 et 2005-SA-0177

Maisons-Alfort, le 26 mars 2008

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'extension d'autorisation pour 10 ans d'un additif coccidiostatique à base de diclazuril destiné aux lapins

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Rappel de la saisine :

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 27 décembre 2007 par la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF), d'une demande d'avis relatif à une extension d'autorisation pour 10 ans d'un additif coccidiostatique à base de diclazuril destiné aux lapins.

Contexte

L'additif est une préparation contenant 5 g de diclazuril par kilogramme de produit. Il est actuellement autorisé chez le poulet à l'engrais, la poulette destinée à la ponte et le dindon à la dose de 1 mg d'additif par kilogramme d'aliment complet jusqu'à 12 semaines d'âge maximum pour les dindons et 16 semaines pour les poulettes.

Le pétitionnaire demande une extension d'autorisation au lapin à la dose de 1 mg d'additif par kilogramme d'aliment complet.

Dans ses avis du 7 décembre 2004 et du 21 juillet 2005, l'Afssa considérait que la sécurité d'emploi de l'additif était démontrée, mais demandait que l'efficacité de l'additif soit étayée par des études sur des isolats de coccidies récents, obtenus dans des élevages de l'Union européenne. L'Afssa proposait également l'application d'un temps de retrait de 24 heures avant abattage pour cet additif. Cette demande d'étude sur des isolats récents de coccidie a ainsi été reprise dans l'avis de l'EFSA du 13 juin 2007 (EFSA-Q-2004-147), en invoquant aussi les possibles phénomènes de résistance de certaines souches d'*Eimeria* spécifiques du lapin.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale », réuni les 19 février et 18 mars 2008, l'Afssa émet l'avis suivant :

Argumentaire

Concernant l'efficacité de l'additif :

Le pétitionnaire ne présente aucune nouvelle étude d'efficacité. Il présente une réponse argumentée sur l'efficacité du produit et sur les phénomènes de résistance en s'appuyant sur des références bibliographiques. Ainsi, l'étude de Peeters et Geeroms (1989) a montré l'efficacité du produit y compris sur des souches d'*Eimeria magna* résistante à la robénidine. Cette efficacité du diclazuril est également citée dans plusieurs ouvrages de pathologie cunicole.

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

Concernant la possible apparition des phénomènes de résistance, le pétitionnaire rappelle que ces phénomènes ne peuvent apparaître que si le produit est largement utilisé en élevage, et que leur émergence est favorisée par l'absence de "rotation" de coccidiostatique sur un même élevage. Il est en effet reconnu, en élevage cunicole, que certaines souches d'*Eimeria* (*E. magna*) ont acquis une résistance au coccidiostatique actuellement le plus utilisé en élevage cunicole (robénidine). Seuls, deux produits de la catégorie des coccidiostatiques sont actuellement autorisés en cuniculture (robénidine et salinomycine), ce qui favorise l'apparition de ces résistances.

Le diclazuril appartient à une classe de coccidiostatiques différente de celle de la robénidine : en conséquence, l'apparition de résistance croisée est assez improbable ; son utilisation permettrait d'alterner les molécules dans un même élevage.

Néanmoins, il convient de réaliser un essai d'efficacité de l'additif sur des isolats de coccidies récents, obtenus dans des élevages de l'Union européenne.

Concernant la sécurité d'emploi de l'additif

L'un des métabolites du diclazuril, le R070016, a été identifié chez le lapin, et non chez le rat, espèce chez laquelle les principaux essais de toxicité ont été réalisés. Il est donc important de s'assurer de l'absence de potentiel génotoxique de ce métabolite avant de conclure sur l'innocuité du diclazuril pour le consommateur humain de denrées alimentaires.

Etudes de la génotoxicité sur animaux de laboratoire

Trois essais complémentaires de génotoxicité réalisés avec le métabolite R070016 du diclazuril sont fournis.

Un essai de mutation génique en système procaryote (test d'Ames) est réalisé en triplicata avec 5 souches de *Salmonella typhimurium* (TA98, TA1537, TA100, TA1535 et TA102) en présence et en absence d'activation métabolique et en présence de témoins négatifs et positifs. Cet essai permet de conclure que le métabolite R070016 n'induit pas de mutations géniques chez les différentes souches testées de *Salmonella typhimurium*.

Un essai de mutation génique en système eucaryote (Mouse Lymphoma Cell Mutation Assay) est réalisé en duplicata avec des cellules de lymphome de souris L5178Y en présence et en absence d'activation métabolique et en présence de témoins négatifs et positifs. Cet essai permet de conclure que le métabolite R070016 n'induit pas de mutations géniques au locus tk de cellules de lymphome de souris L5178Y.

Un essai de mutation chromosomique (Micronucleus test) est réalisé chez la souris chez laquelle est administrée par voie orale une dose unique du métabolite (500, 1000 et 2000 mg/kg de poids corporel). Cet essai permet de conclure que le métabolite R070016 n'induit pas d'aberrations chromosomiques de nombre ou de structure dans le sang périphérique de souris.

Cette batterie de trois essais complémentaires permet de conclure à l'absence de potentiel génotoxique du métabolite R070016 chez les Mammifères.

Concernant l'innocuité pour le consommateur humain

Les essais complémentaires de génotoxicité réalisés avec le métabolite R070016 ne remettent pas en cause la DJA (Dose Journalière Admissible) du diclazuril de 1,7 mg/j pour un homme de 60 kg. Les limites maximales de résidus, calculées à partir de cette dose journalière admissible, sont celles proposées par le JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), respectivement 3, 2, 1 et 0,5 µg/g dans le foie, le rein, la graisse et le muscle.

Le dossier présente une étude de cinétique de déplétion des résidus de diclazuril dans les tissus de lapins après administration orale de l'additif à la dose journalière de 1 mg/kg d'aliment (en moyenne 0,94 mg/kg d'aliment après dosage) pendant 14 jours consécutifs. Dans cette étude, 5 lots de 4 lapins et 4 lapines Elco-hybride (poids moyen 1,6 kg) sont abattus 1, 3, 5, 7 ou 10 jours après la dernière administration de l'additif. Les résidus de

diclazuril, le résidu marqueur, sont dosés dans le muscle, le foie, le rein et la graisse. Les méthodes de routine pour la quantification des résidus de diclazuril (LC/UV) sont validées en termes de spécificité, de sélectivité, de linéarité, d'exactitude, de précision, de limites de détection et de quantification (0,05 µg/g dans le muscle, le foie et le rein et 0,10 µg/g dans la graisse) et de stabilité à - 20°C dans les différents tissus et organes pendant 7 mois.

La méthode statistique de la détermination du temps d'attente, qui peut être utilisée dans le foie et le rein, conduit au calcul d'un temps d'attente de 1,8 jours dans le foie et de 1,2 jours dans le rein. Cette même méthode ne peut être utilisée dans le muscle et la graisse par manque de données supérieures aux limites de quantification des méthodes ; la méthode alternative de la détermination du temps d'attente est donc utilisée et conduit à la détermination d'un temps d'attente de 1,3 jours dans le muscle et la graisse (1 jour additionné d'un facteur de sécurité de 30 %). Le temps d'attente de l'additif, objet de la demande, est donc de 48 heures avant abattage.

Conclusions et recommandations

Dans ses réponses aux questions, le pétitionnaire ne présente aucune nouvelle étude d'efficacité. Il présente une réponse argumentée, sur l'efficacité du produit, et sur les phénomènes de résistance. Cependant, il convient de réaliser un essai d'efficacité de l'additif sur des isolats de coccidies récents, obtenus dans des élevages de l'Union européenne.

L'Afssa émet donc un avis défavorable à la demande d'extension d'autorisation pour 10 ans du diclazuril dans la catégorie des coccidiostatiques destiné aux lapins.

Mots clés : alimentation animale, additif, coccidiostatique, diclazuril, lapin

La Directrice Générale

Pascale BRIAND