



Commission des Communautés européennes

agriculture

**RAPPORTS DU COMITÉ SCIENTIFIQUE
DE L'ALIMENTATION ANIMALE**
(quatrième série)



Rapport
EUR 8769 DE, EN, FR, IT

Commission des Communautés européennes

agriculture

**RAPPORTS DU COMITÉ SCIENTIFIQUE
DE L'ALIMENTATION ANIMALE**

(quatrième série)



Direction générale
Agriculture

1984

EUR 8769 DE, EN, FR, IT

Publié par :
COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES
Direction générale
« Marché de l'information et innovation »
Bâtiment Jean Monnet
LUXEMBOURG

AVERTISSEMENT

Ni la Commission des Communautés européennes ni aucune autre personne agissant au nom de la Commission n'est responsable de l'usage qui pourrait être fait des informations ci-après.

Cette publication est aussi éditée dans les langues suivantes :

DE	ISBN 92-825-4100-2
EN	ISBN 92-825-4101-0
IT	ISBN 92-825-4103-7

Une fiche bibliographique figure à la fin de l'ouvrage.

Luxembourg, Office des publications officielles des Communautés européennes, 1984

ISBN 92-825-4102-9

N° de catalogue : 

© CECA-CEE-CEEA, Bruxelles · Luxembourg, 1983

Printed in Luxembourg

SOMMAIRE

	<u>Page</u>
AVANT-PROPOS	V
COMPOSITION DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE ...	VI
RAPPORTS DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE CONCERNANT	
- l'usage de l'olaquinox dans l'alimentation des porcs	1
- l'usage du méthionate de cuivre dans l'alimentation des porcs	6
- l'usage de la lincomycine et de la spiramycine dans l'alimenta- tion des animaux	9
- l'usage du monensin sodium dans l'alimentation des volailles .	25
- l'usage de la robenidine dans l'alimentation des lapins	31
- l'usage de la salinomycine dans l'alimentation des animaux ...	36
- l'usage du narasin dans l'alimentation des poulets	41
- l'usage du nifursol dans l'alimentation des dindons	46
- l'usage de la nicarbazine dans l'alimentation des volailles ..	51
- l'usage de composés du cuivre dans l'alimentation des animaux	56
- l'usage du carbadox dans l'alimentation des porcs (deuxième rapport)	82
- l'usage du Lerbek dans l'alimentation des volailles	87
- l'usage de l'halofuginone dans l'alimentation des dindons	94
- l'usage de la virginiamycine dans l'alimentation des poules pondeuses	98
- l'usage de la canthaxanthine dans l'alimentation des saumons et des truites	102
- l'usage du lasalocide sodium dans l'alimentation des poulets .	106
- l'usage de la formaldéhyde dans l'alimentation des porcelets .	111
- l'usage de composés du cuivre dans l'alimentation des porcs ..	116
- l'usage de l'avoparcine dans l'alimentation des veaux et des bovins à l'engrais	120

AVANT-PROPOS

La quatrième série de rapports du Comité Scientifique de l'Alimentation Animale (*) comporte des avis exprimés par le Comité au cours de la période du 8 juillet 1981 au 1er juin 1983 au sujet de l'emploi de certains additifs dans l'alimentation des volailles, des porcs, des bovins et des lapins. Il s'agit, pour la plupart, de produits favorisant la croissance ou exerçant des effets préventifs à l'égard de la coccidiose ou de l'histomonose, admis à titre provisoire par la législation communautaire ou ayant fait l'objet d'une demande d'extention d'emploi. Trois produits nouveaux pour la nutrition animale - un composé organique du cuivre et deux composés polyéthérés obtenus à partir de cultures de Streptomyces - complètent cette série.

Les évaluations rigoureuses auxquelles le Comité a procédé, tout particulièrement en ce qui concerne le métabolisme, les résidus et les effets microbiologiques et toxicologiques de ces additifs, ont permis de mieux définir les conditions optimales de leur emploi et de lever, le cas échéant, des incertitudes quant à leur innocuité. Elles ont ainsi contribué de façon appréciable aux récentes actions communautaires dans le domaine de la nutrition animale.

(*) Les séries précédentes ont été publiées par l'Office des Publications Officielles des Communautés Européennes à Luxembourg sous les références suivantes :

Première série (1979) : No de catalogue CB-28-79-277
Deuxième série (1980) : No EUR 6918
Troisième série (1981) : No EUR 7383

COMPOSITION DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE (1)

MEMBRES DU COMITE

Professeur D.G. Armstrong
Professeur G. Ballarini
M. G. Bories (4)
Professeur P. Dorn (4)
Professeur V. Elezoglou (4)
Professeur P.S. Elias (7)
Professeur R. Ferrando (5)
Professeur B. Gedek
Professeur H. Heigener
Professeur P. Lechat (3)
Professeur S. Maletto (6)
Professeur D.M. McAleese
Dr. B.B. Nielsen (2)
Dr. J. Pantaléon (3)
Dr. K.L. Robinson (3)
Professeur M. Vanbelle (7)
Drs. G.J. van Esch (8)
Professeur M. Woodbine (4)

SECRETARIAT

Dr. S. Dormal - van den Bruel (9)

-
- (1) Institué par décision de la Commission 76/791/CEE du 24.9.1976
(JO n° L 279 du 9.10.1976, p. 35)
(2) Nommé le 15.12.1981
(3) Jusqu'au 23.9.1982
(4) Nommé le 30.9.1982
(5) Président jusqu'à expiration de son mandat le 17.11.1982
(6) Elu Président le 17.11.1982
(7) Elu Vice-Président le 17.11.1982
(8) A renoncé à son mandat le 25.5.1983
(9) Commission des Communautés Européennes, Direction Générale de
l'Agriculture

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE L'OLAQUINDOX DANS L'ALIMENTATION DES PORCS

Avis émis le 8 juillet 1981

MANDAT (juillet 1978)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'usage du facteur de croissance olaquinox dans les conditions autorisées pour l'alimentation des porcs, (cf. Exposé des motifs), entraîne-t-il la présence de résidus dans les produits animaux ?
Dans l'affirmative, quelles sont la nature et la quantité de ces résidus ?
Peuvent-ils être préjudiciables au consommateur ?
2. L'usage de cet additif peut-il entraîner des effets sur le développement de la résistance chez les bactéries ?
3. Cet usage peut-il être préjudiciable aux travailleurs agricoles ou à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
4. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, y a-t-il lieu de maintenir les conditions d'emploi autorisées pour cet additif ou de les modifier ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la vingt-troisième directive de la Commission, du 23 juin 1978 (2), les Etats membres sont autorisés à faire usage, à titre dérogatoire jusqu'au 31 décembre 1978, de l'olaquinox dans les conditions indiquées ci-après, fixées à l'annexe II, partie F, de la directive :

Espèce animale : porcs, jusqu'à 4 mois.

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 15-50 ppm (mg/kg);
aliments d'allaitement : 50-100 ppm (mg/kg).

Autres dispositions : administration interdite 4 semaines au moins avant l'abattage. Mélange ou administration simultanée avec un antibiotique, interdit.

AVIS DU COMITE

1. L'olaquinox [$\overline{2}$ -(N-2'-hydroxyéthylcarbamoyl)-3-méthyl-quinoxaline-1,4-dioxyde], administré dans l'alimentation du porc, est absorbé au niveau du tube digestif. Les résidus résultant de l'usage du produit à la dose normale d'emploi (50 mg/kg d'aliment complet) pendant huit semaines et à des doses accrues (100 et 160 mg/kg d'aliment complet) pendant 20 semaines ont été déterminés dans le foie, les reins, les muscles, les tissus adipeux et le sérum. Après 48 heures de retrait de l'aliment supplémenté, ils n'excédaient dans aucun cas la limite inférieure de détermination (0,1 mg/kg par analyse microbiologique ou spectrophotométrique).

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 198 du 22.07.1978, p. 10

L'étude de la biotransformation de l'olaquinox à l'aide de molécules marquées au ^{14}C indique que les résidus sont constitués du composé initial et de métabolites résultant de la réduction des radicaux $\text{N} = \text{O}$ et de l'oxydation de la fonction alcool de la chaîne latérale. Aucune trace de 2-carboxyméthylaminocarbonyl-3-méthylquinoxaline-1,4-dioxyde n'a été relevée. Les tissus prélevés 48 heures après l'administration orale d'une dose de 2 mg d'olaquinox marqué/kg de poids animal contenaient des quantités de résidus de 0,01 à 0,07 mg/kg (mesure de la radioactivité exprimée en olaquinox).

L'olaquinox a fait l'objet d'études toxicologiques à court et long termes sur plusieurs espèces animales. Les doses sans effets ont été évaluées à 1, 20 et 5 mg/kg de poids corporel respectivement pour le rat, le chien et le singe. Aucun effet tératogène ou cancérigène n'a été observé.

Selon différentes épreuves de mutagénicité, le métabolite 2-carboxyméthylaminocarbonyl-3-méthylquinoxaline-1,4-dioxyde, isolé de l'urine du porc, est mutagène; les autres métabolites ne le sont pas. L'étude du pouvoir mutagène de l'olaquinox (composé initial) se révèle insuffisante (Voogd et al. 1980). Le Comité estime nécessaire de disposer à ce sujet d'études exhaustives impliquant une série d'essais sur des bactéries et sur des facteurs génétiques liés à des modifications chromosomiques et du DNA.

Il découle de ces données que les résidus provenant de l'usage de l'olaquinox dans l'alimentation des porcs sont inférieurs aux limites acceptables et ne sont plus décelables après un délai de retrait de l'aliment supplémenté de quatre semaines.

2. L'olaquinox possède des propriétés antibactériennes mais n'entraîne pas de modification de la flore intestinale chez le porc soumis à un régime alimentaire contenant jusqu'à 100 mg d'olaquinox/kg.

Des recherches effectuées au cours de plusieurs années sur plus de 700 porcs ont montré qu'à la dose normale d'emploi de 50 mg/kg d'aliment complet, l'olaquinox n'entraîne pas de sélection d'entérobactéries porteuses de plasmides R, ni de transfert de facteurs R. Il ne favorise pas la sélection de bactéries intestinales résistantes à la tétracycline, à la streptomycine, au sulfafurazole, à l'ampicilline ou à la kanamycine, ni le développement de souches résistantes au chloramphénicol. Une légère diminution de la sensibilité des souches d'E. coli à l'égard de l'olaquinox et de leur taux d'élimination dans les fèces a été observée après quelques semaines de traitement (Gedek 1979 a, b). L'usage de l'olaquinox comme additif n'affecte donc pas l'emploi d'antibiotiques (en particulier, du chloramphénicol) en thérapeutique humaine ou vétérinaire.

3. Le Comité considère que les spécifications chimiques et physico-chimiques de l'olaquinox et de ses préparations, présentées dans le dossier examiné, sont satisfaisantes. Il n'a pas connaissance d'effets indésirables survenus au cours de la manipulation du produit ou de ses préparations. Dans l'état actuel des connaissances, aucun élément ne permet de présumer que des risques soient encourus par les travailleurs agricoles.

L'olaquinox et ses métabolites sont éliminés essentiellement par l'urine et, dans une faible mesure, par les fèces dans les 48 heures qui suivent l'administration de l'aliment supplémenté chez le porc. Les produits excrétés dans l'urine sont constitués principalement d'olaquinox inchangé et réduit en mono-oxyde et, en moindres proportions, de dérivés de la 2-carboxyméthylamino-carbonyl-3-méthylquinoxaline parmi lesquels apparaissent de petites quantités de 1,4-dioxyde.

La cinétique de dégradation de l'olaquinox a été établie par détermination de l'activité antibactérienne (E. coli). Ce composé est stable en solution aqueuse mais il se dégrade rapidement sous l'effet de la lumière. Dans le purin, la biodégradation est presque totale dans les deux à trois jours; dans les sols, elle atteint 87 à 99 % en 10 jours. Ces éléments permettent de supposer qu'une accumulation du produit dans le milieu ambiant est peu probable.

L'olaquinox est peu toxique (concentrations léthales : 1 à 10 mg/l) pour les protozoaires, les algues, les daphnies, les carpes et les anguilles. Il n'est pas phytotoxique.

4. Compte tenu des données évoquées, le Comité est d'avis que l'usage de l'olaquinox dans l'alimentation des porcs pourrait être maintenu provisoirement dans les conditions actuellement autorisées. Une réévaluation de cet additif s'avère toutefois nécessaire. A cette fin, les études de mutagénicité demandées par le Comité (cf. point 1 ci-dessus) devraient être disponibles.

REFERENCES

Dossiers Bayer A.G.

Gedek B., 1979 (a). Study carried out over several years on the behaviour of E. Coli and gram-positive cocci in swine, poultry and calves in the presence of antibiotics (personal communication).

Gedek B., 1979 (b). Modern growth promoters and bacterial resistance. Proc. of the Round Table held in Milano, 11 October 1979, on Performance in Animal Production. Minerva Medica Ed. (Milano 1979), 277-294.

Voogd C.E., van der Stel J.J. and Jacobs J.J.J.A.A., 1980. The mutagenic action of quinoxin, carbadox, olaquinox and some other N-oxides on bacteria and other yeasts. Mutation Research 78, 233-242.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DU METHIONATE DE CUIVRE
DANS L'ALIMENTATION DES PORCS

Avis émis le 7 octobre 1981

MANDAT (mars 1980)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. Quelle est la composition qualitative et quantitative des résidus dans les produits animaux, résultant de l'emploi du méthionate de cuivre dans les conditions proposées (cf. Exposé des motifs) ?
2. Quelle est la composition qualitative et quantitative des produits excrétés, dérivant de cet additif, dans les conditions d'emploi proposées ?
3. L'emploi de cet additif pourrait-il entraîner des effets biologiques ou écologiques qui se différencient de ceux des composés du cuivre déjà autorisés comme additifs ?

EXPOSE DES MOTIFS

Le méthionate de cuivre a fait l'objet d'une demande d'admission dans l'annexe I, partie i, de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), dans les conditions d'emploi suivantes :

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

Espèce animale : porcs

Teneur maximale de l'aliment complet : 125 mg de cuivre (Cu total)/kg.

AVIS DU COMITE

1. Le méthionate de cuivre est un complexe stable (chelate) constitué d'un atome de cuivre et de deux molécules de méthionine. Il est pratiquement insoluble dans l'eau et les solvants organiques. On ne peut déterminer la quantité de méthionate de cuivre présente dans les aliments, les tissus ou les excréta parce que le chelate se décompose au cours de l'analyse. Seules les teneurs en cuivre et en méthionine peuvent être déterminées.

Des études effectuées sur le méthionate de cuivre dans l'alimentation des porcs indiquent que ce composé se comporte de façon similaire au sulfate de cuivre. Dans les conditions d'emploi proposées, les teneurs en cuivre du foie de porcs ne diffèrent pas sensiblement de celles résultant de l'usage des composés du cuivre autorisés comme additifs dans l'alimentation des animaux.

2. Selon les informations disponibles, la quantité de cuivre excrétée, provenant de l'addition de méthionate de cuivre à l'alimentation, est semblable à celle provenant des composés du cuivre déjà autorisés. Le cuivre ingéré avec l'aliment est éliminé dans une très large mesure par les fèces et seule une petite quantité est retenue par l'organisme.

3. Compte tenu du comportement similaire du méthionate de cuivre et d'autres composés du cuivre déjà autorisés dans l'alimentation des animaux, il n'y a pas lieu de craindre que l'usage du méthionate de cuivre comme additif aux aliments des animaux entraîne des effets biologiques ou écologiques sensiblement différents de ceux des autres composés du cuivre.

REFERENCES

Dossiers Interchemie A.G., Zürich

Grassmann E. und Kirchgessner M., 1969. Kupfer-Absorption aus Komplexen mit verschiedenen organischen Säuren. Mitteilung zur Dynamik der Kupfer-Absorption. Z. Tierphysiol. Tierernährg. Futtermittelkde. 25, 125-128.

Kirchgessner M. und Weser U., 1965. Komplex-Stabilität und Kupfer-Absorption. Mitteilung zur Dynamik der Kupfer-Absorption. Z. Tierphysiol. Tierernährg. Futtermittelkde. 20, 44-49.

Kirchgessner M. und Grassmann E., 1970. Absorption von Kupfer aus den Cu(II)-L-Aminosäure-Komplexen. Mitteilung zur Dynamik der Kupfer-Absorption. Z. Tierphysiol. Tierernährg. Futtermittelkde. 26, 3-7.

Schwarz F.J., Grassmann E. und Kirchgessner M., 1973. Zur Cu-Absorption in vitro aus Cu-Aminosäure- und -Peptidkomplexen. Mitteilung zur Dynamik der Kupfer-Absorption. Z. Tierphysiol. Tierernährg. Futtermittelkde. 31, 98-102.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE LA LINCOMYCINE ET DE LA SPIRAMYCINE
DANS L'ALIMENTATION DES ANIMAUX

Avis émis le 7 octobre 1981

MANDAT (décembre 1978)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à réexaminer la lincomycine et la spiramycine et à vérifier si les données qui caractérisent ces produits sont de nature à justifier une prise de position différenciée à leur égard, en ce qui concerne leur admission comme additifs dans l'alimentation animale.

EXPOSE DES MOTIFS

Dans son avis émis le 8 décembre 1977 au sujet de l'usage de macrolides et de produits apparentés dans l'alimentation des animaux (a), le Comité s'est prononcé en faveur de la spiramycine et a réservé sa position au sujet de la lincomycine, en raison notamment de l'insuffisance des données sur les résistances bactériennes. Compte tenu de la documentation complémentaire disponible actuellement, il est apparu nécessaire de revoir les conditions fixées par les directives communautaires pour l'emploi de ces produits comme additifs dans l'alimentation des animaux (cf. tableau ci-après) et de s'assurer qu'il ne peut en résulter aucun effet défavorable pour la santé animale ou humaine.

(a) Commission des Communautés Européennes. Rapports du Comité Scientifique de l'Alimentation Animale. Première série (1979). N° de catalogue CB-28-79-277.

Additif	Espèce animale	Age maximum	Teneur	
			minimale	maximale
			ppm (mg/kg) de l'aliment complet	
Lincomycine (*)	Volailles, à l'exception des canards, oies et poules pondeuses	10 semaines	2	10
Spiramycine	Dindons	26 semaines	5	20
	Autres volailles, à l'exception des canards, oies, poules pondeuses et pigeons.	16 semaines	5	20
	Porcs, veaux, agneaux et chevreaux.	6 mois	5	20 (80)**
	Animaux à fourrure	-	5	20
	Porcelets *	4 mois	5	50
	Veaux, agneaux et chevreaux *	16 semaines	5	50

* Emploi autorisé par dérogation jusqu'au 30 juin 1979
** Aliments d'allaitement

AVIS DU COMITE

Le Comité a pris connaissance de la documentation disponible sur la lincomycine et la spiramycine. Il a estimé que les données mentionnées ci-après devaient être prises en considération pour répondre à la question de la Commission.

1. Mécanisme d'action et résistance bactérienne

La lincomycine est un pyranoside. Elle se différencie chimiquement de l'érythromycine et de l'oléandomycine qui sont des lactones-C₁₄ macrocycliques ainsi que de la spiramycine et de la tylosine qui sont des lactones-C₁₆ macrocycliques.

La lincomycine est fondamentalement différente des autres antibiotiques connus mais elle présente des analogies avec les macrolides en ce qui concerne le mécanisme d'action antibiotique (30, 32). Comme les macrolides, elle inhibe la synthèse protéique des cellules bactériennes en raison de la similitude des sites de la liaison aux ribosomes. La résistance parallèle à l'égard des macrolides ou des antibiotiques du groupe des peptolides tels que la virginiamycine, qui a été observée chez les coques Gram-positifs, est attribuée à cette analogie de liaison (31). Cette résistance ne s'étend pas à d'autres antibiotiques en raison de leur mécanisme d'action différent (15). En pratique, l'apparition de souches de Staphylococcus aureus présentant une résistance parallèle aux macrolides et aux antibiotiques du groupe des peptolides est relativement rare (13, 14, 35). Dès l'introduction de la lincomycine, les taux de souches résistantes variaient de 2 à 9 % pour les staphylocoques et de 5 à 6 % pour les streptocoques (groupes A et B et Viridans) selon la provenance des échantillons. Des valeurs analogues sont rapportées pour les bacilles du spectre d'activité de la lincomycine (32). Selon des recherches effectuées chez l'homme, les taux actuels de résistance à la lincomycine ne s'écartent pas sensiblement des valeurs susmentionnées (8, 17, 18, 34, 36).

En Belgique, où la lincomycine est utilisée depuis des années comme médicament et comme additif dans l'alimentation des animaux de rapport, on a trouvé 12 % de souches de S. aureus résistantes à la lincomycine (34). Des recherches effectuées en Belgique et en R.F.A. chez des volontaires n'ont mis en évidence aucune résistance à l'égard de cet antibiotique des souches de S. aureus possédant le même type de phage que celles prélevées chez des malades hospitalisés (34). Ceci souligne que la transmission des gènes est moins fréquente qu'on ne le supposait jusqu'à présent (27, 39).

Au cours des années 1977, 1978 et 1979, on a effectué en R.F.A. des recherches dans des élevages de porcs où les animaux recevaient quotidiennement un aliment médicamenteux contenant 100 à 150 mg de lincomycine en mélange avec de la spectinomycine. Ce traitement était appliqué à titre prophylactique ou thérapeutique pour la lutte contre les entérites d'origine infectieuse ou les pneumonies à mycoplasmes. Des examens effectués sur porcelets et porcs, soumis à ce traitement, ont montré que le taux de résistance des staphylocoques de la cavité naso-pharyngienne et de la flore cutanée à l'égard de la lincomycine, des macrolides et de la virginiamycine n'était pas différent de celui observé chez les animaux non traités (13, 14, 35).

Selon d'autres études, les colibacilles (E. coli) de la flore intestinale du porc ont révélé une légère sensibilité à la spectinomycine utilisée en mélange avec la lincomycine jusqu'à trois semaines après l'administration; aucune influence ne fut observée sur la sensibilité des souches à la lincomycine (8, 38) ni sur l'élimination des salmonelles (37).

Les aspects de la résistance bactérienne à la spiramycine ont été amplement étudiés. Des recherches récentes confirment que la spiramycine (lactone-C₁₆ macrocyclique) ne possède pas les propriétés de résistance inductive de l'érythromycine et de l'oléandomycine (lactones-C₁₄ macrocycliques). Aux doses utilisées dans les études de nutrition, la spiramycine ne favorise pas la résistance parallèle à l'égard des macrolides ou des substances ayant un mécanisme d'action semblable à celui des macrolides et n'exerce pas de pression de sélection directe ou indirecte sur les bactéries porteuses de plasmides de résistance (14). Il a aussi été montré que la spiramycine ne favorise pas la colonisation de salmonelles dans le tube digestif des animaux de ferme et ne modifie pas leur temps d'excrétion.

2. Toxicité et résidus

La lincomycine se métabolise partiellement dans l'organisme animal. Trois métabolites dont l'activité antibiotique est beaucoup plus faible que celle de la lincomycine ont été décelés mais non identifiés (8).

Aux doses normales d'emploi de la lincomycine dans l'alimentation du poulet et du dindon (5 à 10 ppm), les teneurs en résidus du muscle, des tissus adipeux, de la peau, du foie et des reins sont inférieures à la limite de détermination par voie microbiologique (0,6 mg/kg) dès la fin du traitement. Selon des essais effectués sur poulets à l'aide de molécules marquées au ^{14}C , seuls le foie et les abats contenaient des résidus décelables (limite de détection par radioactivité : 0,1 mg/kg).

La lincomycine a fait l'objet d'une série d'études toxicologiques sur animaux de laboratoire. La plupart des essais ont été effectués à court terme par injection sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse.

Chez le rat, la DL 50 par voie orale est supérieure à 4 g/kg de poids corporel. L'administration orale durant trois mois chez le chien de lincomycine en solution aqueuse à raison de 30, 100 et 300 mg/kg de poids corporel/jour n'a donné lieu à aucun effet significatif d'ordre clinique, hématologique ou histopathologique et n'a pas influencé le poids des animaux ou le taux de conversion de la ration. Une diarrhée passagère a été observée chez quelques animaux ayant reçu 600 et 1.000 mg/kg pendant trois mois.

Dans une étude d'alimentation par voie orale de 26 mois incluant la première génération filiale exposée *in utero*, des rats reçurent des doses de 0,375, 0,75 et 1,50 mg de lincomycine (qualité pour prémélanges)/kg de poids corporel/jour et de 1,5 et 100 mg de lincomycine (qualité USP)/kg de poids corporel/jour. Aucun effet défavorable ne fut observé à l'exception de prostatites aiguës et de vésiculites séminales chez les rats mâles ayant reçu les plus fortes doses de lincomycine (qualités pour prémélange et USP). La dose sans effet a été estimée à 0,75 mg/kg de poids corporel chez le rat, ce qui a permis d'établir une DJA de 0,0075 mg/kg de poids corporel. Les résultats d'une étude d'alimentation à long terme sur souris ne sont pas disponibles.

Chez le chien, une étude de toxicité orale de trois mois a mis en évidence une augmentation significative mais temporaire du taux de transaminase glutamo-pyruvique du sérum aux doses de 400 et 800 mg de lincomycine/kg de poids corporel/jour. Une étude de six mois portant sur des doses de 30, 100 et 300 mg de lincomycine/kg de poids corporel/jour n'a révélé aucun effet clinique ou hématologique, ni aucune influence sur le poids des organes. On a observé une thyroïdite lymphocytaire chez quelques animaux à la dose de 300 mg/kg de poids corporel. Aucune anomalie ne fut relevée lors d'une étude d'une année sur chiens beagle ayant reçu par voie orale des doses de 0,375, 0,75 et 1,5 mg de lincomycine (qualité pour prémélanges)/kg de poids corporel/jour et de 1,5 et 100 mg de lincomycine (qualité USP)/kg de poids corporel/jour.

Aucun effet défavorable ne fut observé lors d'une étude de reproduction sur trois générations chez le rat aux doses de 0,375, 0,75 et 1,5 mg de lincomycine (qualité pour prémélanges)/kg de poids corporel/jour et de 1,5 et 100 mg de lincomycine (qualité USP)/kg de poids corporel/jour.

Une étude de tératologie chez le rat après administration orale de doses de 10, 30 et 100 mg de lincomycine/kg de poids corporel au cours de la période du 6e au 15e jour de gestation ne révéla aucun effet tératogène; seule une augmentation de la mortalité embryonnaire fut observée à la dose de 100 mg/kg de poids corporel.

Chez le lapin, l'administration orale d'une dose unique de 50 mg a provoqué une diarrhée suivie de mort dans les 4 à 8 jours. Le même effet a été observé chez le cobaye après injection sous-cutanée de faibles doses de lincomycine. Ce phénomène a été attribué à un dismicrobisme intestinal.

La spiramycine se métabolise partiellement dans l'organisme animal en néospiramycine et en dérivés polaires instables non identifiés (9).

Aux doses normales d'emploi de la spiramycine dans l'alimentation du poulet et du porc (10 à 20 ppm), les teneurs en résidus des tissus sont généralement inférieures à la limite de détermination par voie microbiologique (0,02 mg/kg) dès la fin du traitement. Des résidus de 0,02 à 0,8 mg/kg et de 0,02 à 0,06 mg/kg ont été décelés dans le foie des poulets respectivement à l'issue du traitement et après un délai de retrait de l'aliment supplémenté de trois jours; chez le porc, ces résidus étaient de 0,18 à 0,31 mg/kg à l'issue du traitement et de 0,17 à 0,18 mg/kg après un délai de retrait de 16 heures. Chez le poulet et le porc les teneurs maximales en résidus des reins étaient de 0,2 mg/kg à l'issue du traitement.

La spiramycine a fait l'objet d'études toxicologiques à court et long termes sur plusieurs espèces animales. Chez la souris, l'administration par voie orale d'une dose unique de 5 g/kg de poids corporel n'a pas entraîné de mortalité. Une étude à long terme (deux ans) sur rats

soumis à des régimes contenant respectivement 1.500, 3.000 et 6.000 mg de spiramycine/kg d'aliment n'a mis en évidence aucun effet significatif d'ordre clinique, hématologique, biochimique ou histopathologique, ni aucun effet cancérigène. La dose sans effet a été évaluée à 75 mg/kg de poids corporel pour le rat. La DJA a été établie à 0,75 mg/kg de poids corporel.

L'administration quotidienne dans la ration de rates gravides de quantités de spiramycine atteignant 350 mg/kg de poids corporel n'a donné lieu à aucun effet tératogène ou embryotoxique. Le développement des foetus et celui des animaux nouveaux-nés furent normaux (40).

3. Intérêt zootechnique

Le taux d'incorporation préconisé pour la lincomycine dans les aliments pour volailles est de 2 à 10 g par tonne (2-10 ppm).

31 essais expérimentaux réalisés sur poulets de chair dans des conditions d'élevage très diverses (souches animales variées, rations à différentes teneurs énergétiques et protéiques) ont permis d'établir des améliorations moyennes de 2,7 p. 100 pour le taux de croissance et de 2,3 p. 100 pour l'indice de consommation. Ces résultats ont été confirmés en pratique (21). On a aussi rapporté que la supplémentation par la lincomycine améliore la viabilité et réduit la morbidité des poussins.

Les améliorations obtenues avec la spiramycine chez diverses espèces animales varient en moyenne de 4 à 7 p. 100 pour les gains de poids et de 2,5 à 5 p. 100 pour les indices de conversion, selon des essais expérimentaux effectués aux doses d'emploi autorisées. La constance de ces effets bénéfiques a été montrée par des expérimentations dans des Stations Officielles au cours d'une période de onze ans chez le poulet et de treize ans chez le porc. Il est donc permis de considérer

que l'usage de la spiramycine, aux doses d'emploi nutritionnelles, exerce un effet favorable sur la santé animale sans intervenir directement sur les bactéries pathogènes comme cela est vérifié par l'intégrité de l'activité du produit aux doses thérapeutiques.

4. Indications thérapeutiques

La lincomycine est actuellement indiquée pour le traitement des infections dues aux staphylocoques et aux streptocoques, à l'exception des entérocoques, notamment lorsque les β -lactamines ne peuvent être utilisées. On peut, en outre, s'attendre à des résultats favorables dans les cas d'infections causées par clostridies, corynebactéries ou mycoplasmes.

Les principaux facteurs qui déterminent la limitation progressive des applications thérapeutiques de la lincomycine en médecine humaine sont les suivants :

- a) absorption réduite de l'antibiotique administré par voie buccale. Il est donc nécessaire d'utiliser des posologies relativement élevées, ce qui entraîne un risque de déséquilibre de la flore microbienne intestinale (12, 25, 29);
- b) activité antibactérienne sur les bactéries anaérobies intestinales plus réduite que celle d'autres antibiotiques et du dérivé semi-synthétique de la lincomycine (1, 4, 16, 22, 26, 28, 33);
- c) cas mortels d'entérocrites survenus au cours de traitements thérapeutiques et résultant de déséquilibres de la flore microbienne intestinale et d'une production éventuelle d'endotoxines (2, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 23, 24).

Le spectre d'activité de la spiramycine comprend les germes Gram-positifs, à l'exception des entérocoques, les neisseries et les mycoplasmes. Son efficacité thérapeutique est limitée par son absorption incomplète et par le pH du milieu organique au site d'action. Compte tenu de son taux d'élimination élevé par la salive, la spiramycine est particulièrement indiquée en médecine dentaire (32).

Les indications thérapeutiques recommandées sont les suivantes. En thérapeutique humaine : affections des voies respiratoires inférieures et supérieures à coques Gram-positifs (infections dentaires, angines, rhinopharyngites, otites, bronchites, pneumopathies aiguës, complications respiratoires des maladies éruptives). En médecine vétérinaire : affections provoquées par les coques Gram-positifs et les mycoplasmes (pneupathies et entérites infectieuses des bovins et des porcs, mammites, maladies respiratoires de la volaille).

La consommation thérapeutique de la lincomycine et de la spiramycine dans la Communauté ne représente qu'un pourcentage très faible (2 à 3 %) de l'ensemble des antibiotiques consommés. Au cours de ces dernières années, la consommation de spiramycine est restée relativement stable; celle de lincomycine a marqué une tendance à la diminution.

En résumé, l'examen comparatif de la lincomycine et de la spiramycine met en évidence les faits suivants :

- Les deux substances appartiennent à des groupes chimiques différents mais ont un mécanisme d'action antibiotique semblable.
- Leur emploi aux doses nutritionnelles est sans influence significative sur les résistances bactériennes.
- Des études de toxicité à court et long termes ont été effectuées sur les deux substances. Une dose sans effets et une dose journalière acceptable ont été établies pour chacune d'elle.

- Les résidus tissulaires de chaque substance, dans les conditions admises pour leur emploi comme additif, sont très inférieurs aux limites acceptables.
- Les avantages zootechniques de l'emploi de chacune des substances comme additif aux aliments des animaux sont démontrés.
- Les indications thérapeutiques des deux substances chez l'homme et chez l'animal sont précises. Leur emploi est limité. Leur consommation dans la Communauté ne représente que 2 à 3 % de l'ensemble des antibiotiques consommés. Aucune observation n'indique que l'efficacité thérapeutique de ces deux antibiotiques est gênée par leur usage en tant qu'additifs aux aliments des animaux.

En conclusion, le Comité exprime l'avis suivant :

1. Sur la lincomycine

Compte tenu de la documentation actuellement disponible, le Comité est d'avis que l'usage de cet antibiotique comme additif aux aliments des animaux est acceptable dans les conditions autorisées (cf. tableau p. 10).

2. Sur la spiramycine

Compte tenu de la documentation actuellement disponible, le Comité confirme l'avis favorable qu'il a émis en 1977 sur l'emploi de cet antibiotique comme additif aux aliments des animaux dans les conditions autorisées (cf. tableau p. 10).

REFERENCES

- (1) BARTLETT J.G., SUTTER V.L., FINEGOLD S.M. : Treatment of anaerobic infections with lincomycin and clindamycin. The New England Journal of Medecine (1972) 287, 1006-1010.
- (2) BARTLETT J.G., TE-WEN CHANG, GURWITH M., GORBACH S.L., ONDERDONK A.B. : Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. The New England Journal of Medecine (1978) 298, 531-534.
- (3) BARTLETT J.G., TE-WEN CHANG, ONDERDONK A.B. : Comparison of five regimes for treatment of experimental clindamycin-associated colitis. The Journal of Infectious Diseases (1978) 138, 81-86.
- (4) BODNER S.J., KOENIG M.G., TREANOR L.L., GOODMAN J.S. : Antibiotic susceptibility testing of Bacteroides. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1972) 2, 57-60.
- (5) BURDON D.W. : Identification of Clostridium difficile as a cause of pseudomembranous colitis. Brit. Med. J. (1971) 695.
- (6) CHECK W. : Colitis following antibiotic therapy due to Clostridium difficile. J.A.M.A. (1979) 239, 2101-2102.
- (7) DONTA S.T. : The risk of diarrhea and colitis with antibiotic therapy. Geriatrics (1977) 103-106.
- (8) Doc. UPJOHN INTERNATIONAL on Lincomycin.
- (9) Doc. RHONE POULENC SANTE sur la Spiramycine.

- (10) EDITORIAL : Pseudomembranous enterocolitis. The Lancet (1977) 839-840.
- (11) EDITORIAL : Antimicrobial agent-induced diarrhea; a bacterial disease. The Journal of Infectious Disease (1977) 136, 822-828.
- (12) FINEGOLD S.M., HARADA N.E., MILLER L.G. : Lincomycin; activity against anaerobes and effect on normal human fecal flora. Anti-microbial Agents and Chemotherapy (1965) 659-667.
- (13) GEDEK, B. : Zur Chemoresistenz der Staphylokokken der Faecalflora landwirtschaftlicher Nutztiere. Vortrag anlässl. der 16. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Hygiene, Microbiology und Präventivmedizin, Graz, 26-27 Mai 1978.
- (14) GEDEK, B. : Study carried out over several years on the behaviour of E. coli and grampositive cocci in swine, poultry and calf in the presence of antibiotics (first evaluation) (1979). Proc. of a Round Table organized by Smith Kline, Milano, 11 October 1979.
- (15) DREWS J. (1979). Grundlagen der Chemotherapie. Springer Vorlag, Wien-New York.
- (16) KILAK J.W. : The Susceptibility of Bacteroides fragilis to 24 antibiotics. The Journal of Infectious Diseases (1972) 125, 295-299.
- (17) KNOTHE, H. : Medical implications of macrolide resistance and its relationship to the use of tylosin in animal feeds. Infection (1977), 5, 137-139.
- (18) KNOTHE, H. : A review of the medical consideration of the use of tylosin and other macrolide antibiotics as additives in animal feeds. Infection (1977) 5, 183-187.

- (19) LANCE W.G., SUTTER V.L., GOLDSTEIN E.J.C., LUDWIG S.L., FINEGOLD S.M. : Etiology of antimicrobial-agent-associated colitis. The Lancet (1978) 802-803.
- (20) LARSON H.E., PRICE A.B., HONOUR P., BORRIELLO S.P. : Clostridium difficile and the etiology of pseudomembranous colitis. The Lancet (1978) 1063-1066.
- (21) L'Aviculteur, Octobre 1979, n° 394.
- (22) MARTIN W.J., GARDNER M., WASHINGTON J.A. : In vitro antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1972) 1, 148-158.
- (23) MILLER R.R., HERSHELL J. : Antibiotic-associated colitis. Clin. Pharmacology and Therapeutics (1977) 22, 1-8.
- (24) RIFKIN G.D., FEKETY F.R., SILVA J., SACK R.B. : Antibiotic-induced colitis implications of a toxin neutralised by Clostridium sordellii antitoxin. The Lancet (1977) 1103-1106.
- (25) SAVAGE G.M. : Eleven years with Lincomycin. Bull. Post-Graduate Committee in Medicine, University of Sydney, Sept. 1969.
- (26) SAVAGE G.M. : Lincomycin and Clindamycin : Their role in chemotherapy of anaerobic and microaerophilic infections. Infection (1974) 2, 152-159.
- (27) LACEY R.W. (1980). Rarity of gene transfer between animal and human isolates. J. Gen. Microbiol. 119, 437-442.

- (28) SUTTER V.L., YUNG-YUAN KWOK, FINEGOLD S.M. : Susceptibility of Bacteroides fragilis to six antibiotics determined by standardized antimicrobial disc susceptibility testing. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1973) 3, 188-193.
- (29) VAVRA J.J., SOKOLSKI W.T., LAWSON J.B. : Absorption and excretion of Lincomycin hydrochloride in human volunteers. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1963) 176-182.
- (30) VAZQUEZ, D. : The Macrolide Antibiotics. J.W. CORCORAN and F.E. HAHN (Eds.), Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents. Antibiotics ser. (1975) Vol. 3, Springer Verlag, New York.
- (31) VIDEAU, D. : Antibiotiques : Résistances multiples et résistances croisées. Cah. Méd. Vet. (1976) 45, 31-38.
- (32) WALTER, A.M. und L. HEILMEYER, bearbeitet von H. OTTEN, M. PIEMPEL und W. SIEGENTHALER : Antibiotika-Fibel (1975) 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- (33) ZABRANSKY R.J., JOHNSTON J.A., HAUSER K.L. : Bacteriostatic and bactericidal activities of various antibiotics against Bacteroides fragilis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1973) 3, 152-156.
- (34) SCHAEFER V., KNOTHE H. and LENZ W., 1980. The present resistance of strains of Staphylococcus aureus collected from broilers, farm employees, and urban volunteers. Paper presented at the European Poultry Science Conference, Hamburg, 8-12 September 1980.

- (35) LINCKH E., 1980. Zur Charakterisierung faecaler Staphylokokken von Huhn und Schwein unter Berücksichtigung ihrer Resistenzeigenschaften gegenüber Antibiotika. Inaug. Diss. Vet. Med., Universität München.
- (36) GEDEK Brigitte, 1980. Modern growth promoters and bacterial resistance. "Performance nelle produzioni animali", Edizioni Minerva Medica, 277-294.
- (37) DE GEETER M.J. and STAHL G.L., 1975. Effect of Lincomycin on prevalence, duration and quantity of salmonella typhimurium excreted by swine. Am. J. Vet. Res., 37 (5).
- (38) DE GEETER M.J. and STAHL G.L., 1976. Sensitivity of Escherichia coli after exposure to Lincomycin in vitro and vivo. Am. J. Vet. Res., 37 (5)
- (39) LINTON A.H., 1981. Has Swann failed ? Vet. Rec. 104, 328-331.
- (40) JECFA 1968.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE CONCERNANT
L'USAGE DU MONENSIN SODIUM DANS L'ALIMENTATION DES VOLAILLES

Avis émis le 11 mars et le 9 décembre 1981

MANDAT (juillet 1980)

Le Comité Scientifique de l'alimentation animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

A. Poulets d'engraissement

1. Quelle est la composition qualitative et quantitative des résidus dans les tissus et les organes du poulet, résultant de l'administration jusqu'à l'abattage de 100 à 125 mg de monensin sodium par kg d'aliment complet ?
2. Ces résidus présentent-ils des risques pour le consommateur ?
3. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, le délai de retrait de l'aliment supplémenté, fixé à un minimum de trois jours, pourrait-il être réduit ou supprimé ?

B. Poulettes destinées à la ponte

L'usage du monensin sodium, à raison de 100 à 120 mg par kg d'aliment complet, jusqu'à l'âge de 16 semaines chez les poulettes destinées à la ponte peut-il entraîner la présence de résidus dans les oeufs ?

C. Dindons

1. L'usage du monensin sodium dans les conditions proposées pour l'alimentation du dindon (cf. Exposé des motifs) entraîne-t-il la présence de résidus dans les tissus et les organes de l'animal ? Dans l'affirmative, quelle est la composition qualitative et quantitative de ces résidus ? Peuvent-ils présenter des risques pour le consommateur ?
2. Les produits excrétés, provenant de l'additif, peuvent-ils être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
3. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, les conditions d'emploi proposées sont-elles acceptables ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la trente-troisième directive de la Commission du 4 juillet 1980 (2), l'usage du monensin sodium en tant que coccidiostatique est autorisé à l'échelon communautaire dans les conditions fixées comme suit :

Espèce animale : poulets d'engraissement.

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 100-125 ppm (mg/kg).

Autres dispositions : administration interdite trois jours au moins avant l'abattage.

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 185 du 18.07.1980, p. 48

Les propositions indiquées ci-après ont été présentées.

- a) Supprimer la disposition relative au délai de retrait de l'aliment supplémenté avant l'abattage.
- b) Etendre l'autorisation d'emploi du produit par les dispositions suivantes :

Espèce animale : poulettes destinées à la ponte (âge maximal : 16 semaines), dindons.

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 100-120 ppm (mg/kg).

Autres dispositions : pour les dindons, administration interdite trois jours au moins avant l'abattage.

AVIS DU COMITE

A. Poulets d'engraissement

1. Le monensin sodium, utilisé comme additif dans l'alimentation des poulets, est absorbé en faibles quantités au niveau du tube digestif. La recherche par voie microbiologique des résidus dans les tissus adipeux, la peau, les reins, les muscles et le foie de poulets ayant reçu pendant plusieurs semaines et sans délai de retrait une ration supplémentée de 121 mg de monensin/kg a révélé que 12 % des échantillons contenaient des résidus en quantités supérieures à 0,05 mg/kg mais n'excédant généralement pas 0,1 mg/kg. La présence de ces résidus était la plus fréquente dans les échantillons de tissus adipeux.

L'étude de la distribution, de la composition et de l'élimination des résidus de monensin, effectuée à l'aide du produit marqué au ^{14}C , a montré que, dans les conditions d'emploi indiquées ci-dessus, les résidus présents dans le foie et les reins sont plus abondants et de composition différente de ceux des tissus adipeux. La plus forte proportion de monensin se trouve dans les résidus des tissus adipeux (1/3 de la radioactivité). Dans le foie, les résidus sont constitués de très peu de monensin et d'un grand nombre de métabolites parmi lesquels on a identifié des produits de déméthylation, d'hydroxylation et de décarboxylation du monensin, semblables à ceux isolés du foie de bovins.

Ces résidus disparaissent rapidement. Après trois jours de retrait de l'aliment supplémenté, seuls le foie et les reins en contiennent encore des traces décelables par détection de la radioactivité (limite de détection : 0,02 à 0,04 mg/kg, exprimée en monensin sodium).

2. Le monensin a fait l'objet d'études toxicologiques à court et long termes sur animaux de laboratoire. La dose sans effet chez le rat est de 1,25 mg/kg de poids corporel.

Les faibles quantités de résidus pouvant être présentes dans les tissus comestibles du poulet, lorsque l'aliment supplémenté est administré jusqu'à l'abattage, sont donc inoffensives pour le consommateur.

3. Nonobstant l'absence d'effets toxiques des résidus, le Comité recommande de maintenir à trois jours au moins avant l'abattage le délai de retrait de l'additif, par mesure de prudence.

B. Poulettes destinées à la ponte

Une partie du monensin sodium absorbé passe dans les oeufs et peut être décelée par voie microbiologique lorsque l'aliment supplémenté n'est pas retiré avant le début de la ponte. L'analyse microbiologique à l'aide de Bacillus subtilis (limite de détection : 0,025 mg/kg) des oeufs de plusieurs lots de poules qui avaient reçu du monensin à raison de 132 mg (du 1er au 40e jour), 110 mg (du 41e au 82e jour) et 88 mg (du 83e au 140e jour) par mg d'aliment complet, a permis de déceler des résidus (0,025 à 0,05 mg/kg) jusqu'à 2 à 3 jours après la suspension du traitement. Les oeufs produits le 4e et le 5e jour après cette suspension ne contenaient plus de résidus décelables par voie microbiologique. On ne connaît cependant pas la composition qualitative et quantitative des métabolites éventuels.

Dans les élevages contrôlés, on utilise normalement des éclairages modulés et des régimes alimentaires permettant d'assurer que la ponte débute vers la 20e semaine. Ceci améliore la qualité des premiers oeufs produits et leur donne une dimension optimale. En revanche, dans des conditions technologiques pauvres et dans des régions à fort ensoleillement, la ponte peut débiter au cours de la 16e semaine en raison de phénomènes de stimulation de l'appareil reproducteur.

Compte tenu du fait que l'efficacité du traitement anticoccidien par le monensin et l'immunité correspondante atteignent leur maximum lors de la 8e semaine, le Comité recommande, par mesure de prudence, qu'aux doses de 100 à 120 mg/kg d'aliment complet, ce produit ne soit pas utilisé au-delà de la 15e semaine. Cette limitation permet de garantir l'absence de résidus microbiologiquement décelables dans les oeufs.

C. Dindons

Le Comité propose d'exprimer son avis dès que les données sur le métabolisme du monensin sodium, les résidus et les produits excrétés, spécifiques au dindon, seront disponibles.

REFERENCES

Dossiers Lilly Research Centre Ltd.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE LA ROBENIDINE DANS L'ALIMENTATION DES LAPINS

Avis émis le 10 février 1982

MANDAT (novembre 1980)

Le Comité Scientifique de l'alimentation animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'usage du coccidiostatique robénidine dans les conditions proposées pour l'alimentation du lapin (cf. Exposé des motifs) entraîne-t-il la présence de résidus dans les tissus et les organes de l'animal ? Dans l'affirmative, quelle est la composition qualitative et quantitative de ces résidus ? Peuvent-ils présenter des risques pour le consommateur ?
2. Les produits excrétés, provenant de l'additif, peuvent-ils être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
3. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, les conditions d'emploi proposées sont-elles acceptables ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la trente-quatrième directive de la Commission du 4 septembre 1980 (2), l'usage de la robénidine est autorisé à l'échelon communautaire dans les conditions indiquées ci-après, fixées à l'annexe I, partie D, de la directive :

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 251 du 24.09.1980, p. 17

Espèce animale : poulets d'engraissement, dindons.

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 30-36 ppm (mg/kg).

Autres dispositions : administration interdite cinq jours au moins avant l'abattage.

Il est proposé d'étendre l'autorisation d'emploi de cet additif par les dispositions suivantes :

Espèce animale : lapins.

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 50-66 ppm (mg/kg).

AVIS DU COMITE

1. Des études du métabolisme de la robénidine (1,3-bis(p-chlorobenzylidène)-aminoguanidine) chez le lapin, à l'aide de molécules marquées au ^{14}C dans le noyau aromatique, indiquent que ce produit est partiellement absorbé et qu'il se métabolise en acide p-chlorobenzoïque par un processus d'hydrolyse et d'oxydation. L'acide p-chlorobenzoïque formé se conjugue partiellement aux acides aminés pour donner des composés plus polaires tels que l'acide p-chlorohippurique.

95 % de la radioactivité totale sont éliminés dans les 48 heures suivant l'administration, dont 16 à 18 % par l'urine. Les résidus tissulaires disparaissent, pour la plus grande part, dans les 24 heures; de faibles quantités persistent pendant plusieurs jours. Dans le foie, la mesure de la radioactivité exprimée en robénidine était de 0,7 et 0,4 mg/kg cinq et huit jours respectivement après l'administration par voie orale de 0,37 mg du produit/animal/jour. Des études analytiques ont permis d'établir que 85 % de la radioactivité étaient dus à la présence d'acide p-chlorobenzoïque et du produit de conjugaison de cet acide avec la glycine : l'acide p-chlorohippurique, le reste étant constitué de composés non identifiés, fortement liés aux protéines.

L'étude des résidus a également été effectuée après l'administration pendant sept et douze semaines de régimes contenant respectivement 55 et 67 mg de robénidine/kg d'aliment complet. Aucun résidu de robénidine n'a été décelé dans le foie, les muscles, les reins et la graisse par la technique de chromatographie liquide sous haute pression (limite de détection : 0,1 mg/kg) même lorsque l'aliment supplémenté avait été administré jusqu'à l'abattage.

La robénidine a fait l'objet d'études de toxicité à court et long termes sur plusieurs espèces animales. La dose sans effets est de 100 mg/kg d'aliment chez la souris et de 150 à 200 mg/kg d'aliment chez le rat. A fortes doses, la robénidine exerce des effets toxiques sur le rein, qui se manifestent par des altérations morphologiques (vacuolisation des cellules tubulaires). Aucun indice de cancérogénèse n'a été mis en évidence chez les deux espèces de rongeurs étudiées (rats et souris), ni aucun indice de mutagenèse microbienne. L'étude de la reproduction chez le lapin et le rat n'a révélé aucune anomalie, même lors de l'administration dans l'alimentation de doses atteignant 10 fois la dose proposée.

L'usage préconisé ne présente donc pas de risques pour le consommateur. Un délai de retrait de l'aliment supplémenté, de cinq jours au moins avant l'abattage, est néanmoins proposé par mesure de prudence, afin de permettre l'élimination des résidus biodisponibles.

2. Des études sur l'excrétion de la robénidine chez le lapin montrent que, dans les conditions d'emploi proposées, plus de 70 % de la quantité ingérée sont éliminés par les fèces sous forme de robénidine non transformée.

Le reste est éliminé pour la majeure partie sous la forme d'acide p-chlorobenzoïque libre ou conjugué, d'origine urinaire. Le recyclage par caecotrophie porte donc essentiellement sur la robénidine non transformée; il contribue à la réabsorption d'environ 8 % de la robénidine présente dans l'aliment.

La biodégradation de la robénidine dans l'environnement a été étudiée à l'aide de molécules marquées au ^{14}C (dans le radical guanidine) dans un modèle d'écosystème comprenant un écotone sol/eau peuplé de graminées (Sorghum halpense), d'algues (Rhizoclonium et Lyngbia Sp.), de crustacés (Daphnia magna), de mollusques (Gyraulis Sp.), de larves de lépidoptères (Estigmene acrea) et de moustiques (Anopheles quadri-maculatus), et de poissons (Gambusia affinis). La robénidine marquée avait été incorporée à des aliments pour dindons à raison de 66 mg/kg et les fientes de ces volailles, qui contenaient 60 % de la robénidine ingérée et non métabolisée, avaient été mélangées à la couche supérieure du sol de l'écosystème.

Les résultats de l'étude ont montré que la robénidine qui est insoluble dans l'eau se métabolise lentement dans le sol en composés polaires dont l'identité n'a pas été établie et qui sont soit adsorbés par le sol, soit soumis à une migration dans l'eau. Après 80 jours, la teneur en robénidine non transformée du sol n'atteignait plus que 8 % environ de la teneur initiale; celle de l'eau était de 0,13 $\mu\text{g/l}$.

La bioconcentration, c'est-à-dire le rapport entre la concentration en ^{14}C des espèces végétales et animales et la concentration en ^{14}C de l'eau de l'écosystème, s'est révélée dans tous les cas inférieure à celle observée dans les mêmes conditions expérimentales pour le DDT marqué au ^{14}C . La robénidine et ses métabolites ne sont pas phyto-toxiques. Ils sont relativement toxiques pour les organismes aquatiques, en particulier pour Daphnia magna (EC_{50} après 48 h : 56 $\mu\text{g/l}$) et Salmo gairdnerii (LC_{50} après 48 h : 75 $\mu\text{g/l}$).

Dans les conditions naturelles des eaux, il ne semble cependant pas que des concentrations toxiques puissent être atteintes, même pour les espèces sensibles.

3. Compte tenu des éléments disponibles, le Comité est d'avis que l'usage de la robénidine dans les aliments pour lapins, à la dose d'emploi de 50 à 66 ppm (mg/kg), est acceptable moyennant un délai de retrait de cinq jours au moins avant l'abattage.

REFERENCES

Dossiers American Cyanamid Co.

Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven, Nederland : rapports internes n° 105/74 et 70/75.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE LA SALINOMYCINE DANS L'ALIMENTATION DES ANIMAUX

Avis émis le 14 avril 1982

MANDAT (novembre 1980)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'usage de la salinomycine sodium dans les conditions proposées pour l'alimentation des animaux (cf. Exposé des motifs) entraîne-t-il la présence de résidus dans les produits animaux ? Dans l'affirmative, quelle est la composition qualitative et quantitative de ces résidus ? Peuvent-ils être préjudiciables au consommateur ?
2. L'usage de cet additif peut-il entraîner des effets sur le développement de résistances chez les bactéries ?
3. Les produits excrétés, dérivant de l'additif, peuvent-ils être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
4. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, les conditions d'emploi proposées sont-elles acceptables ?

EXPOSE DES MOTIFS

La salinomycine sodium a fait l'objet d'une demande d'admission dans l'annexe II de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1) comme cocciostatique pour les poulets et dindons d'engraissement et les lapins,

(1) JO n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

et comme facteur de croissance (groupe des antibiotiques) pour les porcelets, les porcs, les agneaux et les bovins à l'engrais, dans les conditions suivantes :

	Teneur minimale ppm (mg/kg) de l'aliment	Teneur maximale complet
Poulets d'engraissement *	50	70
Dindons d'engraissement *	20	30
Lapins *	25	35
Porcelets, jusqu'à 16 semaines	50	80
Porcs, jusqu'à 6 mois	25	50
Agneaux	10	30
Bovins à l'engrais	10	30

* Administration interdite 5 jours au moins avant l'abattage.

AVIS DU COMITE

1. La salinomycine est un antibiotique polyéthéré de structure connue. C'est un acide carboxylique monobasique à cinq anneaux cycliques. Des études du métabolisme chez la souris, le rat et le poulet à l'aide de salinomycine marquée au ^{14}C et administrée par voie orale ont montré que plus de 90 % du produit sont excrétés dans les fèces en 48 à 72 heures, moins de 5 % dans l'urine et une quantité négligeable dans l'air expiré. De faibles quantités de ^{14}C -salinomycine ont été décelées dans le foie et la bile après 48 à 72 heures. La salinomycine se métabolise rapidement dans l'intestin et le foie en un grand nombre de métabolites dont plusieurs sont des dérivés 5,15-dihydroxylés. Le métabolisme est plus lent chez le poulet où les résidus présents dans le foie atteignent encore 0,1 à 0,4 mg/kg après 120 heures. Chez les bovins, 90,5 % de la ^{14}C -salinomycine administrée par voie orale apparaissent dans les fèces, 1,4 % dans l'urine, 0,6 %

dans le foie et 4,2 % dans l'ensemble des autres tissus (en quantités inférieures à 0,1 mg/kg) après 4 jours. Chez le porc, 83,5 % en moyenne sont excrétés dans les fèces, 2,1 % en moyenne dans l'urine, moins de 0,1 mg/kg dans le foie et moins de 0,01 mg/kg dans les muscles, les reins et les tissus adipeux après 4 jours (limite de détection de la méthode radio-chimique : 0,01 mg/kg). On ne dispose pas de données relatives à la ¹⁴C-salinomycine chez le mouton.

Des études étendues sur poulets à l'engrais, dindons, lapins et porcs n'ont pas révélé la présence de résidus décelables par voie microbiologique (limite de détection:0,01 mg/kg) après 24 heures d'arrêt de l'administration, mais la nature chimique exacte des résidus n'a pas été établie. Chez le mouton, les résidus présents dans le foie après 24 heures s'échelonnaient entre 0,06 et 0,17 mg/kg et avaient disparu après trois à cinq jours (limite de détection par voie microbiologique : 0,01 mg/kg). Si le produit est administré par erreur à des poules pondeuses, des résidus proportionnels à la dose reçue apparaissent dans un délai de trois jours dans le jaune des oeufs à raison de 0,2-0,3 mg/kg mais disparaissent après cinq jours de retrait de l'administration.

Des études de toxicité aiguë effectuées avec le mycélium déshydraté, avec le produit sans mycélium ou avec le produit pur sur souris, rats, poulets, lapins, chiens, porcs, taureaux et chevaux ont montré que la DL₅₀ par voie orale était de 60 à 21 mg/kg de poids corporel; chez la souris, le rat, le poulet et le lapin, les symptômes de toxicité étaient le plus souvent de caractère neurologique.

Les porcs, les taureaux et les chevaux ont manifesté une sensibilité croissante dans cet ordre, les effets nocifs étant principalement observés sur le foie et le myocarde. Des études subchroniques ont été effectuées sur la souris, le rat, le chien et le porc. Les organes cibles de la toxicité sont le foie et la rate chez la souris, le système nerveux chez le chien et le foie chez le porc. Des études

chroniques de deux ans ont été effectuées sur la souris et le rat ainsi que des études de deux ans et demi avec le mycélium sur le rat. Les doses sans effets étaient de 30 à 130 mg/kg de ration. Une DJA de 0,05 mg/kg de poids corporel peut être déterminée à partir des études disponibles.

Une étude de reproduction sur une seule génération chez le rat ainsi que des études d'embryotoxicité et de tératogénicité chez la souris et le lapin n'ont révélé aucun effet nocif. On n'a pas non plus décelé de mutagénicité au cours d'essais sur un système bactérien et deux systèmes in vivo. L'administration de salinomycine pendant 16 semaines à de jeunes poulettes en cours d'élevage n'a pas eu d'effets ultérieurs sur la ponte ou l'éclosabilité des oeufs.

L'usage de la salinomycine dans les conditions proposées peut donner lieu à de petites quantités de résidus. Le Comité estime toutefois qu'il n'y a pas de risque pour le consommateur si l'on impose un délai de retrait du produit de cinq jours au moins avant l'abattage.

2. La salinomycine n'est active qu'à l'égard des bactéries Gram-positives; aucun autre micro-organisme ou helminthe ne lui est sensible. On n'a pas recueilli de preuve d'une pression sélective ou d'une sélection d'enterocoques à facteurs R. Aucune résistance croisée à six autres antibiotiques, utilisés en thérapeutique humaine, n'a été observée. Dix souches de coccidies soumises à des passages répétés n'ont révélé aucune résistance. Il ne semble pas que l'on doive craindre un développement éventuel de résistance bactérienne.
3. Un à 5 % seulement de l'activité microbiologique de l'alimentation apparaissent dans les fientes des poulets, la plupart des métabolites étant microbiologiquement inactifs. La demi-vie de la salinomycine dans le sol, mesurée par voie microbiologique (limite de détection : 0,01 mg/kg) est de 50 heures, 1 % seulement étant présent après 21 jours. On ne dispose pas d'informations sur la lixiviation ou sur la nature des produits de décomposition dans le sol.

La salinomycine présente une faible toxicité pour Daphnia (CL₅₀ : 4,3 mg/l après 24 heures) et pour les poissons (CL₅₀ pour Idus idus : 30 mg/l après 96 heures). Dans les fèces de bovins, la salinomycine réduit la production de méthane d'environ 15 % mais dans le lisier frais de porc, elle en augmente la production de 5 %. A la dose de 8 mg/kg dans le sol, la nitrification est retardée mais cette concentration est environ 1.200 fois supérieure à la concentration maximale possible en cas d'utilisation de fumier comme engrais. La croissance végétale a été légèrement inhibée dans quelques cultures mais aucune absorption du produit par les végétaux n'a été observée. Ces observations indiquent que des risques pour l'environnement sont peu probables.

4. Compte tenu des informations disponibles, le Comité est d'avis que l'usage de la salinomycine dans l'alimentation des poulets, des porcelets, des porcs et des bovins pourrait être admis provisoirement aux doses proposées moyennant un délai de retrait de cinq jours au moins avant l'abattage. Une réévaluation de cet additif sera envisagée lorsque des informations détaillées sur le métabolisme du produit seront disponibles.

REFERENCES

Dossiers Hoechst A.G.

Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven, Nederland, Rapport interne.

Ford A.M., Fagerberg D.J., Guarles C.G., Beverley A., McKinley G.A. (1981). Poultry Sci. 60(11), 2441-2453.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DU NARASIN DANS L'ALIMENTATION DES POULETS

Avis émis le 14 avril 1982

MANDAT (novembre 1980)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions quivantes :

1. L'usage du coccidiostatique narasin dans les conditions proposées pour l'alimentation des poulets (cf. Exposé des motifs) entraîne-t-il la présence de résidus dans les produits animaux ? Dans l'affirmative, quelles sont la nature et la quantité de ces résidus ? Peuvent-ils être préjudiciables au consommateur ?
2. L'usage de cet additif peut-il entraîner des effets sur le développement de résistances chez les bactéries ?
3. Les produits excrétés, dérivant de l'additif, peuvent-ils être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
4. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, les conditions d'emploi proposées sont-elles acceptables ?

EXPOSE DES MOTIFS

Le narasin a fait l'objet d'une demande d'admission dans l'annexe II, partie B, de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1) dans les conditions d'emploi suivantes :

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

Espèce animale : poulets d'engraissement.

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 60-80 ppm (mg/kg).

AVIS DU COMITE

1. Le narasin est un antibiotique polyéthéré produit par fermentation d'une culture en profondeur d'une souche de Streptomyces aureofaciens. Sa structure a été établie (Berg et Hamill, 1978); il s'agit d'un acide carboxylique monobasique à cinq anneaux cycliques à liaison-éther.

Chez le poulet, l'administration par voie orale d'une dose unique de narasin marqué au ^{14}C a donné un taux moyen de récupération de la radioactivité dans les fientes de 99 % (chiffres extrêmes : 90 et 114 pour cent) en l'espace de deux jours, dont 30 % étaient du ^{14}C -narasin non transformé. Chez le rat, 98,9 % de la radioactivité totale ont été excrétés dans les fèces dans les 52 heures après administration orale d'une dose unique de ^{14}C -narasin (5 % étaient du narasin non transformé), le reste ayant été éliminé par l'urine. L'absorption du produit à partir de l'appareil digestif est démontrée par le fait que chez le rat muni de canules biliaires, 16 % de la dose ingérée sont excrétés dans la bile en 24 heures. Le narasin se métabolise chez le poulet et le rat en de nombreux métabolites. Chez le rat, trois des métabolites les plus abondants, présents dans les fèces, contenaient 4, 19 et 10 pour cent de la radioactivité totale; les chiffres correspondants ont été caractérisés par spectrométrie de masse; quatre d'entre-eux sont des dérivés dihydroxylés et deux des dérivés trihydroxylés du narasin. Au moins quatre de ces métabolites sont présents dans le foie de poulet. Le rat produit des métabolites semblables à ceux du foie de poulet; leur présence n'a donné lieu à aucun effet nocif au cours des études de toxicité subaiguë et chronique.

L'administration chez le poulet d'une alimentation supplémentée de 80 mg de narasin/kg a donné lieu à des résidus qui se rangeaient après un jour de retrait entre 0,133 mg/kg (foie) et 0,084 mg/kg (peau); aucun résidu ne fut décelé dans les reins et les tissus maigres (limite de détection par voie microbiologique : 0,005 mg/kg). Après trois jours de retrait, les reins, les tissus maigres et les tissus adipeux étaient exempts de résidus; le foie et la peau en contenaient respectivement 0,044 et 0,025 mg/kg. Dans d'autres expériences, les résidus totaux de narasin et de ses métabolites dans les tissus comestibles de la carcasse complète du poulet ont été évalués, après deux jours de retrait, à 0,006 mg pour 80 mg de narasin par kg d'aliment complet et à 0,017 mg pour 100 mg/kg d'aliment complet.

Des études de toxicité aiguë montrent que la DL_{50} est voisine de 50 mg/kg de poids corporel pour le poulet, est de 15 à 21 mg/kg de poids corporel pour la souris et le rat et de plus de 10 mg/kg de poids corporel pour le lapin et le chien. Le produit est particulièrement toxique par les chevaux (DL_{50} = 1 mg/kg de poids corporel). La dose sans effets chez le poulet, fondée sur une étude de 56 jours, est d'au moins 80 mg/kg d'aliment; aux doses de 240 et 400 mg/kg d'aliment, on a observé des effets défavorables sur le gain de poids, la consommation d'aliments et différents paramètres sanguins. Deux études sub-chroniques de 90 jours sur la souris n'ont pas révélé de toxicité spécifique; la dose sans effets est apparue comme étant supérieure à 10 mg/kg de ration. L'étude sub-chronique de 90 jours sur rats a révélé certaines modifications hématologiques et biochimiques difficiles à interpréter; l'étude de deux ans a révélé des effets sur le poids corporel à toutes les doses jusqu'à la dose inférieure de 7,5 mg/kg de ration sans autre effet significatif. Les résultats des études disponibles indiquent que la dose sans effets à prendre en considération pour le calcul de la DJA est de 0,375 mg/kg de poids corporel.

L'usage du narasin dans les conditions proposées donne lieu à de petites quantités de résidus. Le Comité estime cependant qu'il n'y a pas de risque pour le consommateur si l'on impose un délai de retrait du produit de cinq jours au moins avant l'abattage.

2. Le narasin n'est pas actif sur les bactéries Gram-négatives, en particulier sur E. Coli. Chez les bactéries Gram-positives (Streptococcus et Staphilococcus aureus), la sensibilité à l'antibiotique décroît occasionnellement, très légèrement. Parmi les souches bactériennes testées et dont certaines présentaient une résistance passagère au narasin, aucune ne s'est montrée résistante aux divers antibiotiques cliniques éprouvés. Il ne semble donc pas qu'il y ait lieu de craindre un développement éventuel de résistance bactérienne.

3. Le narasin présent dans les fientes de poulets est stable. Après 18 mois de stockage dans des conditions pratiques, sa concentration dans les fientes était inchangée. En revanche, il apparaît comme étant facilement dégradé dans le sol. Mélangé au sol à raison de 10 mg/kg, le narasin est dégradé à 90 % en l'espace de 22 jours. Des valeurs du même ordre ont été trouvées à partir de fientes mélangées au sol et provenant de volailles ayant reçu une alimentation supplémentée avec du narasin. La dégradation rapide du narasin dans le sol exclut toute action à l'encontre des bactéries nitrifiantes du sol.

Le lessivage du narasin du sol dépend davantage du pH que du type de sol; il est plus important en milieu basique (pH \approx 7,7). Le narasin étant pratiquement insoluble dans l'eau, il semblerait que les eaux de lessivage qui l'acheminent dans les eaux superficielles ne présentent pas de danger pour la vie aquatique. Le narasin est peu toxique pour Daphnia magna (dose sans effets : 4 mg/l après 24 heures, 2,3 mg/l après 48 heures; CL 50 \approx 16 mg/l après 24 heures, 8,0 mg/l après 48 heures) et pour les poissons (CL 50 après 96 heures : 1,4 à 2,0 mg/l pour Salmo iridens et 1,0 à 1,4 mg/l pour Lepomis macrochirus).

A la concentration de 1 mg/l, le narasin inhibe totalement la fixation d'azote par l'algue verte Anabaena flos-aquae et partiellement par la bactérie hétérotrophe Azobacter chroococcum mais il n'affecte pas la croissance de ces organismes.

Aucun phénomène de phytotoxicité lié au narasin n'est apparu chez aucune des 14 espèces végétales éprouvées qui avaient été cultivées dans des sols traités par des fientes de poulets ayant reçu du narasin dans leur alimentation.

Ces observations indiquent que des risques pour l'environnement sont peu probables.

4. Compte tenu des données disponibles, le Comité est d'avis que l'usage du narasin pourrait être admis provisoirement aux doses proposées dans les aliments pour poulets, moyennant un délai de retrait de cinq jours au moins avant l'abattage. Une réévaluation de cet additif sera envisagée lorsque des informations complémentaires sur le métabolisme du produit chez le poulet seront disponibles.

REFERENCES

Berg D.H. and Hamill R.L., 1978. J. Antibiot. 31, 1-6
Dossiers Lilly Research Centre Ltd.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DU NIFURSOL DANS L'ALIMENTATION DES DINDONS

Avis émis le 14 avril 1982

MANDAT (février 1978)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'usage du nifursol pour la prévention de l'histomonose dans les conditions autorisées pour l'alimentation du dindon (cf. Exposé des motifs) entraîne-t-il la présence de résidus dans les produits animaux ? Dans l'affirmative, quelle est la nature et la quantité de ces résidus ? Peuvent-ils présenter des risques pour le consommateur ?
2. Les produits excrétés, provenant de l'additif, peuvent-ils être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
3. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées y a-t-il lieu de maintenir les conditions d'emploi autorisées ou de les modifier ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la vingtième directive de la Commission du 7 décembre 1977 (2), les Etats membres sont autorisés à utiliser le nifursol à titre dérogatoire jusqu'au 31 décembre 1978, dans les conditions indiquées ci-après, fixées à l'annexe II, partie B, de la directive :

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 18 du 24.01.1978, p. 7

Espèce animale : dindons.

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 75 ppm (mg/kg).

Autres dispositions : administration interdite cinq jours au moins avant l'abattage.

Il est proposé d'admettre cet usage à l'échelon communautaire, aux doses d'emploi de 50 à 75 mg/kg d'aliment complet.

AVIS DU COMITE

1. Des études du métabolisme du nifursol [(hydrazide de l'acide 3,5-dinitro-(5-nitrofurfurylidène)salicylique] chez le dindon et le rat à l'aide de molécules marquées au ^{14}C soit uniformément dans les deux noyaux aromatiques, soit seulement dans le noyau furane, montrent que ce composé est excrété dans les fèces essentiellement par la bile. Le principal site d'absorption est le jéjunum. Quelque 30 à 50 % du produit absorbé passent dans la circulation entérohépatique. Chez le rat, 80 à 85 % apparaissent dans les fèces et 11 % dans l'urine dans les 24 heures; chez le dindon, 86 % sont excrétés au cours de la même période. Après 96 heures, le nifursol est complètement éliminé chez le rat, 2 % étant du $^{14}\text{CO}_2$ provenant du noyau furane; il est excrété à raison de 96 à 99 % chez le dindon.

Des schémas complexes ont été proposés pour le métabolisme chez le rat et le dindon et quelques métabolites ultimes ont été identifiés. Chez le dindon, ils résultent d'une hydrolyse de la liaison azométhine et d'une réduction du groupe NO_2 du noyau furane, suivies d'une scission du noyau par oxydation et du maintien de la liaison azométhine. Chez le rat, seul le cycle furane est ouvert après réduction et hydrolyse de la liaison furane-hydrazine. Seuls, deux des métabolites proposés sont communs au dindon et au rat. Chez le dindon, une conjugaison intervient avec les acides pyruvique et glucuronique; chez le rat, elle intervient avec l'acide acétique.

Les résidus dans les tissus du dindon ont été déterminés par HPLC avec un détecteur à capture d'électrons, spécifique pour le nifursol mais ne permettant pas de déceler les métabolites (limite de détection : 10 µg/kg). L'utilisation de nifursol marqué au ¹⁴C à la concentration prévue de 75 mg/kg dans l'alimentation des dindons a montré que les résidus présents dans la peau, le foie et les reins s'échelonnaient entre 0,35 et 0,60 mg/kg, la plus grande part du nifursol étant excrétée dans la bile. Les résidus dans les muscles étaient inférieurs à 0,1 mg/kg indépendamment de la durée d'administration ou de la période de retrait du produit. Après cinq jours d'interruption, les résidus étaient inférieurs à 0,1 mg/kg avec les molécules marquées au ¹⁴C. Aucun résidu de nifursol non transformé n'a été décelé dans le foie, les reins, les muscles et la peau des oiseaux traités, même en l'absence de période de retrait (limite de détection : 10 µg/kg).

Administré par voie orale, le nifursol n'est virtuellement pas toxique pour le rat, le poulet et le chien dans les essais de toxicité aiguë. Des études à court terme chez le rat, le chien et le dindon ont montré que le chien est l'espèce la plus sensible et que, à forte dose, le produit est hépatotoxique. Une étude d'alimentation de 118 semaines sur des rats a révélé quelques effets hépatotoxiques mais aucun effet cancérigène. Une étude de deux ans sur chiens a également montré que les effets toxiques se limitaient à l'hépatotoxicité. Une étude de reproduction sur trois générations chez le rat n'a révélé aucun effet nocif sur la fonction reproductrice. Une dose sans effets de 400 mg/kg de ration pourrait être établie à partir de ces études à long terme et être utilisée pour l'évaluation de la DJA.

La fertilité et l'éclosabilité des oeufs n'ont pas été affectées par quatre mois de traitement à 75 mg/kg. On n'a pas procédé à des études de tératologie ou d'embryotoxicité. Les études de mutagénicité sur plusieurs souches de Salmonella typhimurium et E. coli se sont révélées négatives.

L'usage proposé, qui comprend une période de retrait de cinq jours au moins avant l'abattage, ne présente donc pas de risques pour le consommateur.

2. Le nifursol ne possède qu'une faible activité antibactérienne. Les concentrations maximales d'inhibition pour 12 espèces appartenant à la microflore du sol ont montré que l'activité antibactérienne n'était importante qu'à l'égard de B. subtilis. La quantité de nifursol présente dans les fientes du dindon est très inférieure à la dose active sur la bactérie du sol la plus sensible. En outre, la dégradation rapide du nifursol dans les fientes du dindon (20 mg/kg se décomposent en 10 jours), associée à la dilution lorsque les fientes sont répandues sur le sol, rendent improbables des effets sélectifs sur la microflore du sol.

D'après des études réalisées sur des organismes aquatiques pour évaluer les effets sur l'environnement, le nifursol n'est que modérément toxique à l'égard de Daphnia magna ($CL_{50} > 10$ mg/l) et Poecilia reticulata (CL_{50} 24-96 heures : 6 à 10 mg/l). Les algues n'ont pas fait l'objet de recherches spécifiques. Aucun effet nocif n'a été observé sur truites. Le nifursol en solution aqueuse, exposé à la lumière UV, est instable; 82 % sont décomposés en 8 heures. Le nifursol est aussi rapidement décomposé dans le sol; sa concentration tombe à 50 % en trois jours et la décomposition est complète en 77 jours. La lixiviation à partir du sol ne peut éliminer plus de 9 % de nifursol. La nature des produits de décomposition dans le sol n'est pas connue.

L'instabilité de ce composé dans les excréta, le sol et les solutions aqueuses exposées à la lumière UV rend peu probable l'apparition de risques pour l'environnement. En raison de sa faible activité antibactérienne, le nifursol ne peut exercer d'effets nocifs sur les micro-organismes du sol; il n'est donc pas nécessaire de déterminer ses effets sur les bactéries nitrifiantes et méthanogènes.

3. Compte tenu des données disponibles, le Comité est d'avis que l'usage du nifursol dans les aliments pour dindons, aux doses de 50 à 75 mg/kg (ppm) et moyennant un délai de retrait de cinq jours au moins avant l'abattage, devrait être maintenu.

REFERENCES

Dossiers Salisbury Laboratories.

Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven, Nederland : rapport interne.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE LA NICARBAZINE DANS L'ALIMENTATION
DES VOLAILLES

Avis émis le 14 avril 1982

MANDAT (décembre 1977)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'usage du coccidiostatique nicarbazine dans les conditions autorisées pour l'alimentation des volailles (cf. Exposé des motifs) entraîne-t-il la présence de résidus dans les produits d'origine animale ? Dans l'affirmative, quelle est la composition qualitative et quantitative de ces résidus ? Peuvent-ils présenter des risques pour le consommateur ?
2. Les produits excrétés, provenant de l'additif, peuvent-ils être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
3. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, y a-t-il lieu de maintenir les conditions d'emploi autorisées ou de les modifier ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la vingtième directive de la Commission du

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 18 du 24.01.1978, p. 7

7 décembre 1977 (2), les Etats membres sont autorisés à titre dérogatoire jusqu'au 31 décembre 1978 à faire usage de la nicarbazine dans les conditions indiquées ci-après, fixées à l'annexe II, partie B, de la directive :

Espèce animale : volaille.

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 100-125 ppm (mg/kg).

Autres dispositions : administration interdite dès l'âge de la ponte et sept jours au moins avant l'abattage.

AVIS DU COMITE

1. La nicarbazine est un complexe équimoléculaire cristallin, composé de 67,4 à 73,0 % de 4,4'-dinitrocarbanilide (DNC) et de 27,7 à 30,0 % de 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine (HDP).

L'étude du métabolisme de la nicarbazine a été effectuée à l'aide de molécules marquées au ^{14}C soit dans la fraction DNC, soit dans la fraction HDP, chez des poulets soumis à une intervention chirurgicale permettant de récolter séparément l'urine et les fèces. Chez les animaux recevant durant trois jours 125 mg du produit marqué par kg d'aliment, 96 à 110 % de la radioactivité sont excrétés dans les fèces et l'urine dans les trois jours qui suivent; 9,7 % du DNC et 98,7 % de l'HDP sont éliminés par l'urine. Le composant HDP est absorbé et excrété ou métabolisé plus rapidement que le composant DNC. Immédiatement après le traitement, les résidus dans les divers tissus et organes se rangeaient entre 1,6 et 3,2 mg/kg pour le HDP et entre 3,3 et 32,4 mg/kg pour le DNC. Cinq jours après le traitement, les résidus avaient disparu (limite de détection : 0,02 à 0,10 mg/kg), sauf dans le foie où des traces de DNC furent décelées jusqu'au huitième jour.

Dans d'autres essais sur des poulets soumis à des régimes contenant de 100 à 800 mg de nicarbazine/kg d'aliment, on a décelé des résidus de HDP uniquement dans le foie. Ces résidus avaient disparu après 24 heures de retrait de l'aliment supplémenté, sauf pour la dose d'emploi de 800 mg/kg. Les résidus de DNC décelés dans différents tissus et organes avaient disparu 48 heures après le retrait de l'aliment supplémenté, sauf dans le foie où ils se rangeaient entre 2,4 et 4,7 mg/kg selon la dose administrée (100 à 800 mg/kg d'aliment). De petites quantités d'un métabolite du DNC, la diacétyl-amidocarbanilide, furent également retrouvées dans le foie.

Une administration prolongée de nicarbazine dans l'alimentation des poules pondeuses (50 à 400 mg de nicarbazine/kg d'aliment pendant 32 à 36 semaines) a entraîné la présence de résidus dans les jaunes d'oeufs de 10 à 32 µg de DNC/ml.

Les données disponibles sur les résidus résultant de l'emploi de la nicarbazine dans les conditions actuellement autorisées sont peu nombreuses. Elles se réfèrent aux résidus de DNC (composant le plus persistant du complexe) dans les tissus du poulet. Ces résidus sont estimés à 0,1-0,2 mg/kg dans le foie et à moins dans les autres tissus cinq jours après le retrait de l'aliment supplémenté. Il s'agit toutefois d'évaluations résultant de l'extrapolation des résultats obtenus à l'aide d'une méthode polarographique peu sensible (limite de détection : 1 mg/kg).

La nicarbazine a fait l'objet d'études de toxicité à court et long termes sur animaux de laboratoire. L'étude à long terme ainsi que l'étude de reproduction ont porté sur un mélange de DNC et de HDP (rapport : 3/1). Ces études ont été effectuées au cours de la période 1965-1970, de sorte qu'elles ne répondent plus à toutes les exigences des études de toxicité actuelles; cependant, elles sont utilisables pour l'évaluation de la DJA. Les doses sans effets ont été estimées à 50 et 60 mg de DNC/kg de poids vif, respectivement pour le rat et le

chien. En appliquant un facteur de sécurité de 250 (pour compenser certaines lacunes expérimentales), la DJA du DNC a été évaluée à 0,20-0,24 mg/kg de poids vif. Il existe donc une large marge de sécurité entre la DJA et la quantité de résidus susceptibles de persister dans les produits comestibles du poulet après un délai de retrait de l'aliment supplémenté de 7 jours au moins (< 0,2 mg de DNC/kg de produit animal).

2. Le Comité ne dispose pas de données sur la biodégradation du HDP, du DNC et de leurs métabolites éventuels dans les fientes de volailles, les sols et les eaux ni sur leur toxicité à l'égard des microorganismes du sol. Le DNC étant très peu soluble dans l'eau (0,02 mg/l), une contamination des cours d'eau semble peu probable.

La toxicité du DNC et du HDP à l'égard des organismes aquatiques a été étudiée sur une algue monocellulaire Chlorella pyrenoidosa, sur un crustacé Daphnia magna et sur deux espèces de poissons Poecilia reticulata et Salmo gairdnerii. La toxicité aiguë du HDP s'est révélée dans tous les cas très faible. Pour le DNC, aucun effet toxique n'a été observé à la concentration de 0,02 mg/l (solubilité maximale dans l'eau).

3. Compte tenu des données disponibles, le Comité est d'avis que l'emploi de la nicarbazine comme additif devrait être limité à l'alimentation des poulets d'engraissement. Il n'existe, en effet, aucune donnée justifiant l'usage de ce produit chez les poulettes destinées à la production d'oeufs ou chez d'autres espèces de volailles. Les doses d'emploi de 100 à 125 mg/kg d'aliment complet et le délai de retrait de 7 jours au moins avant l'abattage apparaissent acceptables. Une réévaluation de cet additif s'avère pourtant nécessaire. A cette fin, des études plus complètes sur le métabolisme de la nicarbazine chez le poulet ainsi que sur la biodégradation des produits excrétés et les effets de ces produits sur les micro-organismes du sol devraient être effectuées.

Note

Selon Neshavarz et McDougald (1981), les poulets recevant des aliments contenant de la nicarbazine sont plus sensibles au stress dû à la chaleur. Dans ces conditions, la mortalité augmente chez les poulets âgés de 18 à 29 jours.

REFERENCES

- Brügemann J., Bronsch K., Niesar K.H., Schole J. und Barth K., 1961. Zentralbl. Veterinärmedizin VIII, 2, 123-149.
- Clark I., Geoffroy R.F., Gilfillan J.L. and Porter C.C., 1956. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 91, 4-6.
- Neshavarz N. and McDougald G.R., 1981. Poultry Sci. 60 (11), 2423-2428.
- Porter C.C. and Gilfillan J.L., 1955. Poultry Sci. 34, 995-1001.
- Dossiers Merck and Co. Inc.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE COMPOSES DU CUIVRE
DANS L'ALIMENTATION DES ANIMAUX

Avis émis le 15 avril 1982

MANDAT (décembre 1977)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'addition de composés du cuivre aux aliments des animaux entraîne-t-elle des effets significatifs sur le taux de croissance des animaux ou sur le taux de conversion de la ration ? A cet égard, les teneurs maximales en cuivre autorisées (cf. Exposé des motifs) sont-elles justifiées ?
2. Quelle est la relation entre la teneur en cuivre de la ration de l'animal et la quantité de cuivre résiduel dans les tissus et les organes ? Les résidus résultant des conditions d'emploi autorisées sont-ils exempts de risques pour le consommateur ?
3. Quelle est la relation entre la teneur en cuivre de la ration de l'animal et la quantité excrétée ? Les quantités de cuivre excrétées, résultant des conditions d'emploi autorisées, peuvent-elles être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
4. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, y a-t-il lieu de maintenir les conditions d'emploi autorisées pour l'addition de composés du cuivre aux aliments des animaux ou de les modifier ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la vingtième directive de la Commission du 7 décembre 1972 (2), l'addition de composés du cuivre est autorisée à l'échelon communautaire dans les conditions d'emploi fixées comme suit à l'annexe I, partie i, de la directive :

Additif	Espèce animale	Teneur maximale (ppm (mg/kg) de l'aliment complet)
Acétate cuivrique, Carbonate basique de cuivre monohydraté, Chlorure cuivrique, Oxyde cuivrique, Sulfate cuivrique	Porcs Autres espèces	125 (Cu total) 50 (Cu total)

Les Etats membres sont, en outre, autorisés à faire usage, à titre dérogatoire jusqu'au 31 décembre 1978, d'aliments complets pour porcs ayant une teneur maximale en cuivre (Cu total) de 200 mg/kg (annexe II, partie D bis, de la directive).

AVIS DU COMITE

1. Le cuivre est un oligo-élément essentiel de l'équilibre physiologique. Les besoins physiologiques en cuivre des animaux varient selon les espèces; ils apparaissent, en général, comme étant suffisamment couverts par l'apport de cuivre des produits d'origine végétale et

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 18 du 24.01.1978, p. 7

animale constituant leurs rations journalières (Maletto 1959, Jacquot et al. 1964, Boccard 1980) (*).

1.1. L'addition de composés du cuivre aux aliments des animaux, en quantités excédant les besoins physiologiques, exerce chez certaines espèces animales des effets positifs sur l'accroissement de poids corporel et sur l'efficacité alimentaire, semblables à ceux des facteurs de croissance. Ces effets n'ont été suffisamment étudiés que chez les porcins. A cet égard, les résultats de nombreux essais d'alimentation portant sur un grand nombre de porcs et programmés en vue de rechercher les effets du cuivre en fonction de la composition des rations, des systèmes d'alimentation ainsi que d'autres variables ont été publiés et ont fait l'objet d'importantes études de synthèse (Braude 1967, 1975 et 1978, Meyer et Kröger 1973, CLO 1978, UKASTA 1979, Omole 1980, Brajon et al. 1980, Proc. EEC Workshop 1981).

1.1.1. Selon les données rapportées par Meyer et Kröger (1973), l'addition de 125 et 250 mg de cuivre (sous forme de sulfate) par kg d'aliment à la ration de porcelets de 3 à 12 kg, sevrés précocement, donne lieu à des augmentations moyennes du gain de poids de 22,2 et 28 % respectivement et à des améliorations moyennes de l'indice de consommation de 14,3 et 15 % respectivement. Ces valeurs se ramènent à 10,2 et 14,2 % pour le gain de poids et à 2,6 et 3,9 % pour l'indice de consommation de la ration chez les porcelets de 5 à 25 kg.

(*) Les teneurs en cuivre des rations journalières, indiquées ci-après et exprimées en mg/kg de matière sèche sont considérées comme pouvant couvrir les besoins physiologiques : porcelets : 6-10, porc adulte : 6, veau : 9, bovins adultes : 10-14, ovins : 5, poulet (jusqu'à 8 semaines) : 2, poulet adulte : 3,2, dindon : 4, lapin : 3-5 (Jacquot et al. 1964, Neathery et Miller 1977, Brajon et al. 1980, Boccard 1980).

Les rapporteurs indiquent toutefois que, compte tenu des marges importantes de variation des résultats, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la dose optimale de cuivre de la ration. Aumaitre (1981) et Braude (1981) considèrent que, jusqu'à 20 kg de poids corporel, l'addition à la ration de 250 mg de cuivre par kg d'aliment donne des résultats variables et même nuls.

1.1.2. En ce qui concerne les porcs à l'engrais, l'addition à la ration de 100 à 150 mg de cuivre (sous forme de sulfate) par kg d'aliment entraîne, selon les données rapportées par Meyer et Kröger (1973), une augmentation moyenne du gain de poids de 4,7 % et une amélioration moyenne de l'indice de consommation de 2,3 % dans l'intervalle de poids de 15-30 à 90-110 kg. L'addition de 250 mg de cuivre par kg d'aliment entraîne une augmentation moyenne du gain de poids de 7,4 % et une augmentation moyenne de l'indice de consommation de 4,6 %. Les valeurs correspondantes relevées par Braude (1967 et 1975) pour l'addition de 250 mg de cuivre par kg d'aliment sont les suivantes : 8,1 et 5,4 % (essais de 1955 à 1965); 9,1 et 7,4 % (essais de 1965 à 1975). Selon des essais effectués aux Pays-Bas (CLO 1978), la relation dose/effets est linéaire au moins jusqu'à 270 mg de cuivre/kg de ration pour l'intervalle de poids de 20 à 110 kg. Par ailleurs, une analyse statistique des données de 129 publications (période de 1953-1975) effectuée par UKASTA (1979) indique que la dose optimale de cuivre est de 224 mg/kg de ration et que l'augmentation moyenne du gain de poids qui y correspond est de 6,5 % pour la période de croissance-engraissement.

1.1.3. Ces résultats moyens sont assortis de marges de variation imputables à de nombreux facteurs parmi lesquels la composition qualitative et quantitative des protéines alimentaires ainsi que les quantités de fer, de zinc, de molybdène et de soufre présentes dans les rations jouent un rôle promordial. La variabilité des effets de ces facteurs est plus marquée lorsque la supplémentation

en cuivre est faible; elle s'amenuise au niveau de 250 mg de cuivre/kg de ration (Maletto et al. 1980).

Selon les données rapportées par Meyer et Kröger (1973), les performances de croissance observées chez les porcelets (cf. point 1.1.1. ci-dessus) n'ont pu être obtenues lorsque les rations contenaient une forte proportion de poudre de lait écrémé. Les performances de croissance relevées chez les porcs à l'engrais à la fin de la première période d'élevage (jusqu'à 60 kg de poids corporel) se sont révélées nettement plus élevées dans le cas des rations complétées par des tourteaux de soja, indépendamment de la quantité de cuivre ajoutée (100-150 mg/kg et 250 mg/kg). Par contre, le phénomène inverse a été observé au cours du stade ultérieur d'engraissement.

- 1.1.4. Chez les bovins, l'addition aux rations de cuivre dépassant les besoins physiologiques semble peu efficace; chez les ovins, elle est nocive (cf. point 3.2.3. ci-après).
- 1.1.5. Chez la volaille et les lapins, l'addition de cuivre aux rations a donné lieu à des effets plus ou moins favorables sur la croissance selon la composition du régime alimentaire (Beede et Sullivan 1975, Omole 1977 et 1980). Une diminution du taux de mortalité dû à la rupture de l'aorte a été observée chez le dindon à la suite de l'administration d'un régime à teneur élevée en protéines, supplémenté de 120 mg de cuivre/kg (Hill 1969, Guenther et Carlson 1975).
- 1.2. D'après ces données, les teneurs maximales en cuivre autorisées dans la Communauté pour l'alimentation animale n'apparaissent justifiées, du point de vue économique, que pour l'élevage du porc. A cet égard, il a été établi qu'il n'existait pas de différence significative entre l'efficacité du sulfate, du carbonate, du chlorure et de l'oxyde de cuivre (Braude 1965).

Pour les ovins, la teneur maximale autorisée n'est pas acceptable du point de vue toxicologique; elle devrait être ramenée à 15-20 mg/kg d'aliment complet. Pour les autres espèces animales, la teneur maximale de 50 mg de cuivre/kg d'aliment complet apparaît acceptable bien qu'elle ne soit pas étayée sur de nombreuses données.

2. Les teneurs en cuivre de l'organisme animal varient selon les espèces et selon les différents tissus et organes. Les teneurs les plus élevées se retrouvent dans le foie. Le cuivre ingéré avec les aliments n'est absorbé que partiellement. Il circule sous forme de complexes dans le sang, combiné aux albumines et aux acides aminés (Ludvigsen 1981), le cuivre ionique étant toxique pour les cellules. Il est stocké sous forme de cuproprotéines dans le foie et, dans une faible mesure, dans le rein, la rate, les poumons et les muscles. Le foie règle l'homéostasie du cuivre, d'une part, par la synthèse de la céruloplasmine sanguine et, d'autre part, en excréant l'excès de cuivre sous forme de complexes par la voie biliaire. Seule une faible partie est éliminée par l'urine. Le taux de rétention du cuivre chez le porc est très faible. Il varie de 2 à 10 % (Bowland et al. 1961).
- 2.1. Les données dont on dispose sur la relation entre la teneur en cuivre des rations et la quantité de cuivre résiduel dans les organes et les tissus des animaux concernent uniquement les porcs.
- 2.1.1. Chez les porcs à l'engrais, soumis à un régime supplémenté en cuivre, la teneur en cuivre du foie augmente avec la quantité de cuivre de la ration et la durée du régime. Selon les données relevées par Meyer et Kröger (1973), ce processus d'accumulation n'est pas linéaire (cf. tableau ci-après)

Relation entre la teneur en cuivre du régime et celle du foie chez le porc (90-110 kg) (Meyer et Kröger, 1973)

Quantité de Cu ajoutée au régime (mg/kg)	Concentration en Cu dans le foie (mg/kg de tissu en l'état)	Moyenne	Marge de variation
0	12		1,6 - 57
60	17		12,6 - 29
125	57		7,3 - 273
250	256		8,0 - 890
500	817		- 1556

Le rapport entre la quantité moyenne de cuivre retenue par le foie et la quantité ingérée croît sensiblement lorsque la quantité ingérée est supérieure à 125 mg de cuivre/kg d'aliment. La teneur en cuivre du foie décroît lorsqu'on supprime l'addition de cuivre au régime (Meyer et Kröger 1973, Castell et al. 1975, Lillie et al. 1977, Braude 1978). Pour une concentration en cuivre (sous forme de sulfate) de 250 mg/kg d'aliment, la teneur en cuivre du foie tend à se réduire à moins de la moitié de sa valeur lorsque la supplémentation est interrompue 14 jours avant l'abattage ou dès le milieu de la période d'engraissement (Braude 1978).

Il y a lieu de noter que les valeurs moyennes citées par Meyer et Kröger (cf. tableau) sont nettement plus élevées que celles relevées par d'autres auteurs. Selon Braude et Ryder (1973), la teneur moyenne en cuivre du foie est de 286 mg/kg de matière sèche (= 95 mg/kg de tissu en l'état) pour une ration supplémentée de 250 mg de Cu/kg. Selon Nadazin et al. (1977), les teneurs en cuivre du foie sont respectivement de 8,9 et 88,1 mg/kg de tissu en l'état pour des rations supplémentées de 50 et 250 mg de Cu/kg. Selon des essais effectués aux Pays-Bas (CLO 1978), la teneur en cuivre du foie est de 150 mg/kg de matière sèche (= 50 mg/kg de tissu en l'état) pour une ration supplémentée de 200 mg/kg.

2.1.2. L'importante marge de variation des valeurs indiquées s'explique, dans une large mesure, par la variabilité de composition des régimes alimentaires dans les différents élevages. La nature et la quantité de protéines des rations ainsi que la quantité d'oligo-éléments (zinc, fer, molybdène) et de soufre apparaissent déterminantes. Il a été établi qu'une alimentation à base de protéines animales entraîne une rétention du cuivre par le foie de deux à quatre fois plus élevée qu'une alimentation à base de protéines végétales (Combs et al. 1966, Parris et Mc Donald 1969, Drouliscos et al. 1970). Inversement, l'addition à la ration de zinc et de fer (De Goey et al. 1971) entrave cette rétention. Les faibles teneurs en cuivre du foie relevées dans les essais néerlandais (CLO 1978) ont été attribuées à une supplémentation appropriée de zinc et de fer et à l'absence de protéines animales dans les rations. Ce type d'aliments pour porcs est à présent couramment utilisé.

La forme chimique et/ou physique sous laquelle le cuivre est ingéré, peut influencer le degré de rétention (Bekaert et al. 1967, Kirchgessner et Grassmann 1970).

2.2. Les besoins en cuivre ainsi que le métabolisme et la toxicité du cuivre chez l'homme sont suffisamment connus (Mason 1979, Bories 1981). Selon un rapport de l'OMS (1971), la consommation quotidienne de 0,5 mg de Cu/kg de poids corporel peut être considérée comme dose maximale acceptable à condition que le régime alimentaire contienne des quantités appropriées de zinc, de fer et de molybdène. Selon différentes enquêtes effectuées dans des pays occidentaux, la teneur moyenne en cuivre du régime alimentaire dépasse rarement 1 à 2 mg/kg d'aliment. Il existe donc une large marge de sécurité entre la quantité de cuivre ingérée quotidiennement et la dose quotidienne maximale acceptable (30 mg pour un sujet de 60 kg). La consommation occasionnelle de foie de porc pouvant contenir une quantité importante de cuivre, résultant de la

teneur maximale autorisée dans l'alimentation du porc (200 mg Cu total/kg d'aliment), n'est donc pas susceptible d'entraîner des risques pour le consommateur. Il ne semble cependant pas indiqué d'utiliser du foie à teneur élevée en cuivre pour l'alimentation des jeunes enfants, compte tenu que les préparations diététiques qui sont destinées à leur alimentation quotidienne sont fréquemment riches en foie (Bories 1981).

Des altérations de la qualité des matières grasses chez le porc (notamment, abaissement du point de fusion, augmentation du taux d'acides gras insaturés) imputables à un accroissement de l'activité de l'enzyme hépatique stéaryl CoA désaturase sous l'effet d'un excès de cuivre n'ont été observées que dans certaines circonstances et avec des rations supplémentées de plus de 200 mg de Cu/kg d'aliment (Brajon et al. 1980).

3. Lors d'une administration prolongée de cuivre chez le porc, il existe un rapport direct entre la quantité de cuivre ingérée et la quantité excrétée (Brajon et al. 1980, CLO 1978).
- 3.1. Selon une estimation de Feenstra et al. 1979, l'administration aux porcs jusqu'au poids de l'abattage d'une alimentation supplémentée avec 200 mg de Cu/kg entraîne l'excrétion dans les fèces de 68 g de cuivre/animal. La quantité annuelle de cuivre excrété est donc de 144 g/emplacement de porcs à l'engrais. Suivant une étude publiée par la Commission des C.E. (1978), si l'on administre au porcelet sevré une ration supplémentée avec 200 mg de Cu/kg de la première à la septième semaine, puis avec 125 mg/kg jusqu'à la 19e semaine, la quantité de cuivre excrétée est de 86 g par emplacement de porcs à l'engrais et par an.
- 3.2. Le cuivre excrété par les porcs se retrouve dans l'environnement par suite de l'utilisation du lisier et du fumier comme engrais et des

rejets des installations d'épuration. Il s'accumule surtout dans les couches superficielles du sol (Jones et al. 1967, Dalgarno et Mills 1975, Reith et al. 1979, Unwin 1980, McGrath et al. 1980).

3.2.1. Bien que les différentes formes du cuivre dans les fèces et le lisier de porc ne soient pas complètement connues (Braude 1980), on admet qu'il se trouve partiellement sous forme de sulfure qui, dans les conditions aérobies du sol, se transformerait partiellement en sulfate. Il pourrait ainsi être absorbé par les plantes sous la forme ionisée (CLO 1978). En raison de la complexité du problème ainsi que des données insuffisantes et souvent contradictoires dont on dispose (Kiekens et Cottenie 1981), il est aussi difficile de savoir sous quelles formes le cuivre est lié par les différents types de sol et quels sont les facteurs déterminant la biodisponibilité du cuivre pour les plantes et, au-delà, pour les animaux.

Dans le sol, la biodisponibilité des oligo-éléments en général, du cuivre en particulier, dépend de leurs interactions avec les différents constituants du sol, tels que la matière organique, les particules minérales colloïdales (argile), les carbonates amorphes de Fe, d'Al et de Mn. Plusieurs paramètres interviennent dans ces interactions, notamment, la concentration des ions en solution dans le sol, le type et la fréquence des sites d'adsorption associés à la phase solide, la concentration en ligands capables de former des complexes organo-minéraux (acides fulviques, acides humiques), le pH et le potentiel redox, etc.

Les solutions d'extraction utilisées pour simuler l'absorption du cuivre par les plantes sont variées, ce qui rend malaisée toute comparaison. En utilisant l'acide nitrique 0,43 N, 60 à 80 % du cuivre provenant des déjections de porcs et se trouvant dans le sol seraient assimilables par les plantes (Batey et al. 1972).

Avec l'EDTA ammoniacal 0,05 M, 30 à 45 % du cuivre seraient bio-disponibles (Unwin 1981). Avec l'EDTA aqueux 0,5 M, 100 % seraient extractibles (Mc Grath, 1981).

La quantité de cuivre absorbée par les plantes dépend à la fois de leur génotype, de la nature et des propriétés physico-chimiques du sol, de l'activité microbienne et de la nature du composé utilisé (Meyer et Kröger 1973, C.L.O. 1978, Feenstra et al. 1979, El Bassam 1979, Davis 1981). Selon Feenstra et al. 1979, la quantité de cuivre exportée annuellement par la récolte varie entre 15 et 80 g/ha. Sur sol sablonneux, avec des rendements moyens, cette quantité est évaluée à 50 g/ha.

La lixiviation est mal connue. Selon les données rapportées par Meyer et Kröger (1973), elle emporterait 30 g de Cu/ha. Au Danemark, on estime que, dans les conditions de la pratique, les pertes de cuivre par lixiviation sont de 8 à 19 g/ha (Kofoed 1981). Köhnlein (1972) a déterminé par des mesures lysimétriques que le lessivage du cuivre résultant d'une pluviométrie de 270 mm dans un podzol de bruyère était de 85 g/ha pour une couche arable de 30 cm. Pour deux sols bruns à saturation basique différente, la perte par lessivage variait de 86 à 270 g de Cu/ha, les valeurs les plus élevées étant données par les sols à faible saturation basique. Dans les herbages, seule la perte par lessivage doit être prise en considération car le cuivre des fourrages est à nouveau recyclé par les déjections des animaux qui pâturent. La quantité totale de cuivre éliminée par les récoltes et le lessivage pourrait ainsi être évaluée à 30 g/ha dans les herbages et à 80 g/ha dans les terres arables (Feenstra et al. 1979).

Le lessivage par la pluie et les eaux de ruissellement pourrait entraîner à la longue une concentration peu souhaitable de cuivre dans la nappe phréatique et dans les cours d'eau. Les données

dont on dispose à ce sujet ne sont cependant pas suffisantes pour se prononcer sur les dangers du lessivage du cuivre pour l'environnement.

3.2.2. Le cuivre est un élément essentiel pour les plantes. Si la teneur en cuivre du sol est insuffisante, les plantes peuvent présenter des phénomènes de carence (Jacquot et al. 1964, Bocard 1980, Brajon et al. 1980, Unwin 1981). Dans un sol enrichi en cuivre, les associations végétales peuvent être modifiées, la fréquence des espèces les plus résistantes au cuivre augmentant. Un excès de cuivre peut être toxique (Scurti 1957).

Les données sur la phytotoxicité du cuivre du sol, obtenues par des essais réalisés en plein champ, sont limitées. Par ailleurs, la prudence s'impose quant aux conclusions des essais réalisés en pots, surtout lorsqu'il s'agit de traitements directs par des sels de cuivre (Unwin 1981, Davis et Beckett 1980). La phytotoxicité du cuivre varie en fonction de la nature des cultures, des propriétés physico-chimiques et du pH du sol, de la quantité de cuivre soluble du sol et de l'interaction éventuelle d'autres éléments minéraux, notamment Mo, SO_4 , Zn, Cd, Fe (Williams 1975, Kofoed 1981). Ces nombreux paramètres ainsi que la diversité des solutions d'extraction utilisées pour déterminer les seuils de phytotoxicité expliquent la variation des résultats publiés (Adas 1971, Commission des C.E. 1978, CLO 1978, Feenstra et al. 1979, Coppenet 1981). Il est préférable de se référer au tissu végétal. En effet, la teneur en cuivre des feuilles constitue un indicateur sensible pour l'évaluation de la phytotoxicité chez la plupart des végétaux.

Le seuil de phytotoxicité est, en général, de l'ordre de 20 mg de Cu/kg de matière sèche foliaire (Davis et Beckett 1980). Au-delà, des diminutions de rendement sont à craindre pour certaines espèces végétales (Finck 1976, Beckett et Davis 1977 et 1978, Kofoed 1981).

Certaines plantes ou parties de plantes sont cependant capables de supporter des quantités élevées de cuivre (20-30 mg/kg de matière sèche). Il y a lieu de citer les fanes de pomme de terre et de rutabaga, le trèfle (Reith et al. 1979), les carottes et le sarrasin (El Bassam 1979), les espèces de la famille des chénopodiacées (feuilles et racines de betteraves sucrières) ainsi que les feuilles de graminées céréalières (Davis 1981).

L'apport d'une charge plus importante de cuivre dans le lisier entraîne un enrichissement progressif en cuivre des plantes (Bachtaler et al. 1974, Mc Grath et al. 1980, R.J. Unwin 1981). Cet enrichissement varie selon les espèces végétales et est parfois même insignifiant (Martens et al. 1979, Poole 1981).

3.2.3. Chez les animaux supérieurs, des phénomènes d'intoxication résultant de l'épandage sur les pâturages de lisier de porcs contenant du cuivre ne sont à craindre que pour les ovins. La présence dans l'alimentation des ovins (les agneaux de race Texel sont particulièrement sensibles) de quantités minimales de cuivre de 12 à 20 mg/kg de matière sèche peut entraîner des effets d'intoxication, notamment des ictères hémolytiques (Hill 1977, Vink 1978, Hadenfeldt 1978). La présence dans l'alimentation de molybdène, de fer ou de zinc antagonise toutefois les effets toxiques du cuivre (Ferguson 1943, Dick and Bull 1945, CLO 1978, Lamand 1981). L'ingestion de cuivre du sol (géophagie) ne doit pas être négligée, surtout pour les ovins (Field and Purves 1964, Healy 1967, Suttle et al. 1975, Poole 1981). Selon Feenstra et al. (1979), la présence de 15 à 20 mg de Cu/kg de sol extrait par l'acide nitrique 0,43 N constitue déjà un risque pour les ovins pâturants.

3.2.4. Les données dont on dispose sur les effets du cuivre sur la faune et la flore du sol sont très incomplètes. Pour les vers de terre,

elles sont même contradictoires. Selon Van Rhee (1975), les populations de vers de terre de sols sableux sont appauvries après 10 ans d'application de lisier de porcs à teneur élevée en cuivre. La dose minimale de cuivre affectant la reproduction serait de 80 mg/kg de sol extrait par l'acide nitrique 0,43 N. Selon Unwin (1981), la population de vers de terre de parcelles traitées par du lisier de porcs à raison de 212 kg de Cu/ha serait doublée en quatre ans. El Bassam (1979) constate qu'une augmentation de la quantité de cuivre soluble donne lieu à une réduction progressive de l'activité des micro-organismes du sol, susceptible d'entraîner une dégradation incomplète des matières organiques. L'action du cuivre sur les bactéries nitrifiantes du sol ainsi que sur la méthanogenèse dans les fumiers et les lisiers n'est pas connue.

3.2.5. Des études sur la sélection de bactéries résistantes à certains antibiotiques ont montré que l'administration chez le porc d'une alimentation contenant des quantités de cuivre excédant les besoins essentiels de l'animal favorisait la sélection de souches de E. Coli résistantes au chloramphénicol (Gedek 1981).

3.2.6. La toxicité du cuivre pour les organismes aquatiques dépend de nombreux facteurs, notamment de la température, du pH et de la dureté de l'eau ainsi que de la quantité d'oxygène et de sels dissous (Brajon et al. 1980). Pour les algues et le plancton (Gammarus pulex, Tubiflex rivolorum, Heptagenia lateralis, Chironomus thummi), les concentrations léthales en cuivre se rangent entre 0,25 et 0,5 mg/l (Liepolt et Weber 1958, FAO 1968). Pour les poissons d'eau douce, elles se rangent entre 0,02 et 1,0 mg/l (Erichsen Jones 1964, FAO 1968). Une augmentation de la teneur en cuivre de l'eau exerce un effet d'inhibition sur les micro-organismes aquatiques et prolonge ainsi la durée de dégradation des matières organiques (Maletto 1981).

Des dispositions visant à protéger les eaux superficielles et les eaux douces entre la pollution ont été prises à l'échelon communautaire par les directives du Conseil 75/440/CEE, du 16 juin 1975, concernant la qualité requise des eaux superficielles destinées à la production d'eau alimentaire dans les Etats membres (1) et 78/659/CEE, du 18 juillet 1978, concernant la qualité des eaux douces ayant besoin d'être protégées ou améliorées pour être aptes à la vie des poissons (2). Selon ces dispositions, les teneurs en cuivre doivent être comprises entre 0,02 et 1 mg/l pour les eaux superficielles et être inférieures à 0,04 mg/l pour les eaux douces.

3.2.7. Dans les élevages intensifs, le cuivre présent dans les aliments et éliminé dans les fèces peut interférer négativement dans le fonctionnement des installations anti-pollution. Ces effets négatifs se marqueraient à la concentration de 10 mg de Cu/l et augmenteraient avec l'accumulation du cuivre dans les boues de fermentation (Assoreni, recherches inédites).

3.3. Bien qu'actuellement, les quantités de cuivre excrétées, résultant des conditions d'emploi autorisées et épandues sur les terres arables et les pâturages, ne semblent pas avoir entraîné d'effets préjudiciables aux animaux pâturants (à l'exception des ovins), aux végétaux, à la faune ou à la flore terrestre ou aquatique, on peut craindre que les seuils de toxicité du cuivre pour les espèces animales et végétales sensibles soient atteints dans un délai plus ou moins long en raison de l'accumulation du cuivre dans les sols. A cet égard, les déjections des animaux ne sont pas seules en cause. D'autres sources de cuivre telles que les boues d'épuration, le compost des déchets domestiques, certains produits phytosanitaires peuvent y apporter une large contribution.

(1) J.O. n° L 194 du 25.07.1975, p. 26

(2) J.O. n° L 222 du 14.08.1978, p. 1

4. Il découle des données énoncées que les conditions autorisées dans la Communauté pour l'emploi du cuivre dans l'alimentation des animaux sont justifiées du point de vue économique pour l'élevage du porc et apparaissent acceptables pour les autres espèces animales, sauf pour les ovins.

Cet emploi est sans conséquences pour la santé du consommateur, bien qu'il ne soit pas recommandé d'utiliser du foie à forte teneur en cuivre pour l'alimentation quotidienne des jeunes enfants.

L'épandage de déjections et de lisiers riches en cuivre ne peut cependant pas être considéré comme exempt de risques à long terme pour l'environnement. Un enrichissement excessif en cuivre des sols entraînera inévitablement des effets défavorables sur la flore et la faune ainsi que sur le rendement de certaines plantes cultivées.

Dans un tel contexte qui incite à la prudence, le Comité est d'avis que l'addition de composés du cuivre aux aliments pour animaux devrait être limitée de façon que les teneurs maximales en cuivre total ne dépassent pas les valeurs suivantes :

125 mg/kg dans les aliments complets pour porcelets et porcs;
20 mg/kg dans les aliments complets pour ovins;
50 mg/kg dans les aliments complets destinés aux autres espèces animales.

Le Comité recommande, en outre, que les aliments pour ovins ne soient supplémentés de cuivre que dans le cas de carences nutritionnelles. Pour cette espèce, la teneur maximale de 20 mg de Cu/kg d'aliment complet ne devrait en aucun cas être dépassée; pour certaines races et dans certaines circonstances, cette teneur peut déjà être nocive.

Les valeurs proposées devraient être réexaminées ultérieurement à la lumière de données complémentaires sur l'efficacité du cuivre pour les espèces animales autres que l'espèce porcine ainsi que sur les effets de l'accumulation du cuivre dans les sols et de la lixiviation qui peut s'ensuivre.

REFERENCES

- A.D.A.S., 1971, Permissible levels of toxic metals in sewage used on agricultural land, MAFF ADAS Advisory Paper no. 10
- Aumaitre, A., 1981, Past and present situation in relation to the use of feed additives in diets for piglets; consequences of utilisation of copper, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 16-38, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland
- Bachtaler, G., Dier, Th. and Stritesky, E., 1974, Wachstumsschäden durch hohe Kupfergehalte im Boden eines aufgelassenen Hopfengartens, Hopfenrundschau, Wonzach 24, 496-499
- Batey, T., Berryman, C. and Line, C., 1972, The disposal of copper enriched pig manure slurry on grassland, J. Brit. Grassl. Soc., 27, 139-143
- Beckett, P.H.T. and Davis, R.D., 1977, I. Upper levels of toxic elements in plants, New Phyt., 79, 95-106
- Becket, P.H.T. and Davis, R.D., 1978, The additivity of the toxic effects of Cu, Ni and Zn in young barley, New Phyt., 81, 155-173
- Beede, D.K. and Sullivan, T.W., 1975, Effect of cupric oxide and cupric sulphate on growth and on liver and fecal copper levels of broiler chicks, Poultry Sci., 54, 1732
- Bekaert, H. et al., 1967, Effect of CuSO_4 , CuO , the size of the CuSO_4 granule and of a supplement of zinc on fattening and the Cu content of liver in fattening pigs. Rev. Agric. Brussel, 20, 1571

- Boccard, H., 1980, Les besoins en cuivre des ruminants varient suivant les rations. L'élevage bovin, ovin, caprin, 94, 38-42
- Bories, G., 1981, The effect on human copper status of the consumption of edible tissues from animals fed Cu-rich diets, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 311-323, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland
- Bowland, I.P. et al., 1961, The absorption, distribution and excretion of labelled copper in young pigs given different quantities as sulphate or sulphide, orally or intravenously, Brit. J., 15, 59-72
- Brajon, C., Lorenzini, R., Macri, A., 1980, Rame : impiego zootecnico e problemi correlati, La Rivista della Soc. Ital. di Scienza dell'alimentazione, 1, 63-82
- Braude, R., 1965, Copper as a growth stimulant in pigs. Proc. Symp. "Cuprum pro Vita", Vienna 1965 in Anim. Prod., 3, 69
- Braude, R., 1967, Copper as a stimulant in pig feeding. World Rev. Anim. Prod., 3, 69-92
- Braude, R., 1975, Copper as a performance promoter in pigs. Copper in Farming Symp., p. 79-97, Copper Development Association
- Braude, R., 1978, Copper in the diet of growing pigs. ARC co-ordinated trial 19A (report)
- Braude, R., 1981, Twenty-five years of widespread use of copper as an additive to diets of growing pigs, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 3-25, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland

Braude, R. and Ryder, K., 1973, Copper levels in diets of growing pigs. *J. Agric. Sci.*, 80, 489

Castell, A.G. et al., 1975, Copper supplementation of Canadian diets for growing-finishing pigs, *Can. J. Anim. Sci.*, 55, 113

C.L.O. Instituut voor de veevoeding "De Schoothorst", Hoogland, 1978, Growth promoting effect of supplemental copper on pigs (report)

Combs, G.E., Ammerman, C.B., Shirley, R.L. and Wallace, H.D., 1966, Effect of source and level of dietary protein on pigs fed high copper rations, *J. Anim. Sci.*, 25, 613-616

Commission des Communautés Européennes, 1978, Informations sur l'agriculture, L'épandage des effluents d'élevage sur les sols agricoles dans la CE, n° 47

Coppenet, M., 1981, Copper accumulation in Brittany soils through enriched pig slurry; phytotoxic risks, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 154-161, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland

Dalgarno, A.C. and Mills, C.F., 1975, Retention by sheep of copper from aerobic digests of pig faecal slurry, *J. Agric. Sci. Camb.*, 85, 11-18

Davis, R.D., 1981, Copper uptake from soil treated with sewage sludge and its implications for plant and animal health, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge, EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 223-234, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland

Davis, R.D. and Becket, P.H.T., 1980, Upper critical levels of toxic elements in plants, II. Critical levels of Cu in young barley, wheat, rape, lettuce and rye grass, *New Phytol.*, 80, 23-32

De Goey, L.W., Wahlstrom, R.C. and Emerick, R.J., 1971, Studies of high level copper supplementation to rations for growing swine. J. Anim. Sci., 33, 52

Dick, A.T. and Bull, L.B., 1945, Some preliminary observations on the effect of molybdenum on copper metabolism in herbivorous animals, Austr. Vet. J., 21, 70-72

Drouliscos, N.J., Bowland, J.P. and Elliot, J.I., 1970, Influence of supplemental dietary copper on copper concentration of pig blood, selected tissues and digestive tract contents, Can. J. Anim. Sci., 50, 113-120

El-Bassam, N., 1978, Spurenelemente : Nährstoffe und Gift zugleich, Kali-Briefe, 14, 255-272

Erichsen Jones, I.R., 1974, Fish and river pollution, London Butterworths

FAO, 1968, Fisheries Technical Paper No. 94, FRi/T 94

Feenstra, P., Harmsen, C.H., Koops, A.H., Krabbenborg, H.A., Kuipers, S.R., van Leussen, M., 1979, Copper content in the soil and crops on enterprises keeping porkers, Commission for Animal Health, Nederland

Ferguson, W.S., 1943, The teart pastures of Somerset IV, The effect of continuous administration of copper sulphate to dairy cows, J. Agric. Sci., 33, 116-118

Field, A.C. and Purves, D., 1964, The intake of soil by grazing sheep. Proc. Nutr. Soc., 23, XXIV-XXV

Finck, A., 1976, Umweltprobleme und Produktion, Landw. Zeitschr. Rheinland, Bonn, 5, 188-190

Gedek, B., 1981, Zur Wirkung von Kupfer im Tierfutter als Selektor antibiotikaresistenter E. coli-Keime beim Schwein, Tierärztl. Umschau, 36, 6-21

Guenther, E. and Carlson, C.W., 1975, Some effects of added copper fed with high protein-high energy and low protein-low energy diets on aortic rupture and growth of turkeys, Poultr. Sci., 54, 1768

Hadenfeld, 1978, Kupfergehalt im Weidegras, Bauernblatt für Schleswig-Holstein, Heft 19, 22-23

Healy, W.B., 1967, Ingestion of soil by sheep, Proc. New Zealand Soc. Animal Prod., 27, 109-120

Hill, C.H., 1969, A role of copper in elastin formation, Nutr. Rev. 27, 4

Hill, R., 1977, Copper toxicity (Parts I and II), Brit. Vet. J., 133, 219 and 133, 365

Jacquot, R., Leroy, A.M., Simmonet, H., Le Bars, H., 1964, Nutrition animale - Nouvelle Encyclopédie Agricole, Eds. Baillière, Paris

Jones, G.B. et al., 1967, The movement of copper, molybdenum and selenium in soils as indicated by radioactive isotopes, Aust. J. Agric. Res. 18, 783

Kiekens, L. and Cottenie, A., 1981, Behaviour of copper in soils : adsorption and complexation reactions, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 85-101, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland

Kirchgessner, M. and Grassmann, E., 1970, The dynamic of copper absorption in "Trace element metabolism in animals", p. 277, Ed. by Mills, C.F., London, Edinburgh : Livingstone

Kofoed, A.D., 1981, Copper and its utilisation in Danish agriculture, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 184-197, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland

Köhnlein, J., 1972, Die Auswaschung von Spurenelementen aus der Ackerkrume bei einem Heidepodsol und zwei Parabraunerden in Schleswig-Holstein. Zeitschr. f. Acker- und Pflanzenbau, Verl. Paray, Berlin, 136, 110-118

Lamand, M., 1981, Copper toxicity in sheep, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 261-268, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland

Liepolt, R. und Weber, R., 1958, Die Giftwirkung von Kupfersulfat auf Wasserorganismen, Wasser und Abwasser, 335-353

Lillie, R.J. et al., 1977, Effect of dietary copper and tylosin and subsequent withdrawal on growth, haematology and tissue residues of growing finishing pigs, J. Anim. Sci., 45, 100

Ludvigsen, J.B., 1981, Physiological aspects of copper in pig diets, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 51-57, Ed. by L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland

Maletto, S., 1959, Il contenuto di Cu nella carne di vitello, Annali Fac. Med. Veter. di Torino, Vol. IX, 1-4

Maletto, S., 1981, non publié

Maletto, S., Morterra Cauvin, E. and Mussa, P.P., 1980, Copper in swine feeding : relation between dose and effect. Atti XXXIV Conv. Soc. It. Sci. Veter., Sorrento, in corso di stampa

Martens, D.C. et al., 1979, Field experiments to evaluate the plant availability of copper in pig manure, Anm. Rep. INCRA Project 292

Mason, K.L., 1979, A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man, J. Nutr., 109, 1979-2066

McGrath, D., 1981, Implications of applying copper rich slurry to grassland effects on plants and soils, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 144-152, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland

McGrath, D., Poole, D.B.R. and Fleming, G.A., 1980, Hazards arising from application to grassland of copper rich pig faecal slurry in "Effluents from Livestock", Ed. J.K.R. Gasser, Applied Science Publishers Ltd., London, 420-431

Meyer H. und Kröger, H., 1973, Kupferfütterung beim Schwein, Übers. Tierernährung, 1, 9-44

Nadazin, M., Dzinic, M., Papic, D. and Bukojevic, J., 1977, Interdependence of copper concentration in the feed and liver parenchyme of pigs, Veter. Yugoslavia, 26, 49-58

Neathery, M.W. and Miller, W.J., 1977, Tolerance level, toxicity of essential trace elements for livestock on poultry, Feedstuffs, 49 (38), 11

Omole, T.A., 1977, Influence of levels of dietary protein and supplementary copper on the performance of growing rabbits, Br. Vet. J., 133, 593

- Omole, T.A., 1980, Copper in the nutrition of pigs and rabbits : a review. *Livestock Prod. Sci.*, 7, 253-268
- Parris, E.C.C. and McDonald, B.E., 1969, Effect of dietary protein source on copper toxicity in early weaned pigs, *Can. J. Anim. Sci.*, 49, 215
- Poole, D.B.R., 1981, Implications of applying copper rich pig slurry to grassland, Effects on the health of grazing sheep, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 273-282, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland
- Proc. EEC Workshop 1981, Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge, EEC Workshop 1980, Bordeaux, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland
- Réith, J.W.S. et al., 1979, Effects of copper in distillery waste on soils and plants, Proc. EEC int. Conf. (Management and control for heavy metals in the enviroment), London
- Scurti, F., 1957, Le sostanze minerali delle piante in rapporto all'agricoltura e alla zootecnia, Loescher, Torino
- Suttle, N.F., Alloway, B.J. and Thornton, I., 1975, An effect of soil ingestion on the utilisation of dietary copper by sheep, *J. Agric. Sci., Camb.*, 84, 249-254
- UKASTA, 1979, Survey on the response of growing pigs to dietary copper supplementation (report), United Kingdom Agricultural Supply Trade Association, London
- Unwin, R.J., 1980, Copper in pig slurry : some effects and consequences of spreading on grassland, in "Inorganic Pollution and Agriculture", MAFF Reference Book 326, H.M.S.W.

Unwin, R.J., 1981, The application of copper in sewage sludge and pig manure to agricultural land in England and Wales, in "Copper in Animal Wastes and Sewage Sludge", EEC Workshop 1980, Bordeaux, p. 102-116, Ed. by P. L'Hermite and J. Dehandtschutter, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland

Van Rhee, J.A., 1975, Copper contamination effects on earthworms by disposal of pig waste pastures, Progr. in Soil Zoology Proc. 5th Int. Coll. on Soil Zoology, Prague, Sept. 1972

Vink, J.H., 1978, Copper poisoning in sheep, Vet. Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 103, 381

WHO, 1971, Technical Report Series No. 462, p. 18

Williams, J.H., 1975, Use of sewage sludge on agricultural land and the effects of metals on crops, J. of the Inst. of Water Pollution Control, No. 6, 635-644

DEUXIEME RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE CARBADOX DANS L'ALIMENTATION DES PORCS

Avis émis le 7 juillet 1982

MANDAT (mars 1981)

Le Comité Scientifique de l'alimentation animale est invité à donner son avis sur la toxicité et sur les effets éventuels sur la santé de l'exposition au carbadox. La Commission souhaite notamment que les aspects indiqués ci-après soient évalués :

- (a) potentiel cancérogène du carbadox et de ses métabolites (relation dose/effets, classification du produit selon la nature des effets, etc.);
- (b) risques inhérents à l'exposition aux poussières de carbadox dans les conditions pratiques de l'élevage et avis sur les moyens de protection.

EXPOSE DES MOTIFS

Dans son avis émis le 6 juillet 1978 (*), le Comité Scientifique a indiqué que le carbadox peut être utilisé sans risques pour la santé, moyennant des conditions d'emploi déterminées. Certains arguments ont été développés récemment à l'encontre de cet avis, de sorte qu'une nouvelle consultation du Comité Scientifique est devenue nécessaire.

(*) Commission des Communautés Européennes. Rapports du Comité Scientifique de l'Alimentation Animale, deuxième série, EUR 6918 (1980), p. 7.

AVIS DU COMITE

(a) Le carbadox est apparenté par la structure à un cancérogène connu, le 4-nitroquinoléine-1-oxyde. Il est hépatotoxique; des études de toxicité chronique sur rats ont montré qu'il produisait de l'hyperplasie nodulaire hépatique en relation avec la dose jusqu'à la dose inférieure de 2,5 mg/kg de poids corporel/jour. A la plus faible dose éprouvée (1 mg/kg de poids corporel/jour), on a constaté que l'incidence de l'hyperplasie nodulaire hépatique était plus faible que chez les animaux témoins. Cependant, en raison du nombre insuffisant d'animaux utilisés dans chaque groupe, il n'est pas possible d'établir avec certitude que le niveau réel sans effet est de 1 mg de carbadox/kg de poids corporel/jour. Au cours de deux études d'alimentation à long terme sur rats, le carbadox s'est révélé être un hépatocancérogène de faible puissance. Il y a toutefois lieu de noter que ces études ont été effectuées selon un modèle inadéquat qui ne répond pas aux lignes directrices actuelles. Les carcinomes hépatocellulaires n'apparaissent qu'à la plus forte dose éprouvée (25 mg/kg de poids corporel). Le carbadox s'est aussi révélé mutagène dans des essais in vitro et in vivo. Aucune preuve de toxicité ou de cancérogénicité n'a été établie au cours d'une étude d'une année sur goupies (Poecilia reticulata). Des essais de toxicité de relais s'étendant sur trois générations chez le rat et sur plus de 87 mois chez le chien n'ont montré aucun effet défavorable.

Une étude d'alimentation de 15 mois sur rats a montré par certaines preuves de relations dose/effets que le désoxycarbadox, métabolite à brève durée de vie, est un cancérogène puissant. Le métabolite acide quinoxaline-2-carboxylique, qui persiste comme résidu dans le foie des porcs traités et qui est détectable dans l'urine des sujets exposés, ne s'est pas révélé cancérogène lors d'une étude adéquate de 29 mois sur rats. La plus forte dose expérimentée était de 100 mg/kg de poids corporel. Il a également été montré dans une étude d'alimen-

tation de deux années sur rats que le métabolite méthylcarbazate, qui apparaît temporairement dans l'urine des porcs traités, n'est pas cancérigène. Cette étude n'a malheureusement mis à l'épreuve que des groupes de 24 animaux mâles et femelles par dose. En outre, le nombre d'animaux survivants était relativement faible. La plus forte dose de méthylcarbazate expérimentée était de 10 mg/kg de poids corporel/jour, ce qui correspond à une dose de carbadox supérieure à 25 mg/kg de poids corporel/jour.

- (b) Il a été établi qu'après l'administration de carbadox, les résidus subsistant dans les denrées d'origine animale sont peu toxiques pour le consommateur dès lors que le carbadox initialement administré et son métabolite, le désoxycarbadox, ont été métabolisés, ce qui est le cas 72 heures après l'administration du produit. La période de retrait de quatre semaines au moins avant l'abattage, imposée par la réglementation de la CEE, garantit en conséquence la sécurité du consommateur; ceci se confirme par les résultats des épreuves de toxicité de relais.

S'agissant de l'exposition à la poussière de carbadox lors de la manipulation des prémélanges et des aliments pour animaux, le Comité a indiqué dans son évaluation antérieure (Commission des Communautés Européennes, EUR 6918) que le carbadox était disponible dans le commerce sous forme de prémélange répondant à des spécifications physico-chimiques satisfaisantes. Selon ces spécifications, l'ingrédient inerte qu'est l'huile de soja prévient la formation de poussières au cours de la préparation du prémélange et de l'aliment. Ces produits peuvent donc être manipulés sans danger et les risques sont négligeables pour les travailleurs agricoles, en particulier si l'aliment se présente sous forme de granulés.

A la demande du Comité, des travailleurs agricoles et des porcs ont fait l'objet d'études complémentaires mettant en oeuvre des aliments

contenant 50 mg de carbadox par kg, préparés à l'aide d'un prémélange à 10 % et utilisés sous forme de farine afin d'obtenir un maximum de poussières dans l'air ambiant pendant la préparation de l'aliment et sa distribution aux porcs. L'inhalation de la poussière a été étudiée à l'aide de filtres expérimentaux chez les animaux et les travailleurs agricoles exposés pendant 15 jours. L'urine des porcs et des travailleurs agricoles exposés a été examinée en vue de la recherche du métabolite acide quinoxaline-2-carboxylique, la présence de ce métabolite étant une preuve d'absorption systémique.

Il a été constaté que les travailleurs agricoles exposés avaient inhalé en moyenne 0,05 mg de carbadox/kg de poids corporel en 24 h, ce chiffre étant établi par la mesure de la quantité déposée sur les filtres. Il n'a pas été trouvé d'acide quinoxaline-2-carboxylique dans l'urine des travailleurs agricoles exposés pour avoir préparé ou manipulé l'aliment, ni dans celle des porcs traités (limite de détection : 10 µg/l).

Ces résultats confirment l'avis du Comité précédemment mentionné, concluant au caractère négligeable du risque sanitaire encouru par les travailleurs agricoles dans les conditions pratiques de préparation et de distribution d'aliments contenant du carbadox, dès lors que des spécifications déterminées sont observées. A noter toutefois que cet avis se réfère aux prémélanges de carbadox dont la documentation a été transmise au Comité, c'est-à-dire à des prémélanges commerciaux contenant jusqu'à 10 % de substance active, spécialement préparés à l'aide d'ingrédients prévenant la formation de poussières et répondant à des spécifications bien définies. L'évaluation de préparations contenant du carbadox mais dont les spécifications seraient différentes nécessiterait que ces produits soient soumis à des épreuves semblables à celles décrites pour le produit ayant fait l'objet des recherches précitées.

REFERENCES

Pfizer International Inc., dossiers transmis à la Commission des C.E.

Commission des Communautés Européennes. Rapports du Comité Scientifique de l'Alimentation Animale, Deuxième série, EUR 6918 (1980), 7-10

Truhaut, R., Ferrando, R., Faccini, J.M. and Monro, A.M. (1981)
Toxicology, 22, 219-221

Van Esch, G. (1982) Données non publiées sur les effets du carbadox sur les goupies.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DU LERBEK (*) DANS L'ALIMENTATION DES VOLAILLES

Avis émis le 17 novembre 1982

MANDAT (juillet 1978, complété en octobre 1981)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

A. Poulets

1. L'usage du coccidiostatique Lerbek (*) (prémélange contenant 100 parts de meticlorpindol et 8,35 parts de méthylbenzoquate) dans les conditions autorisées pour l'alimentation des poulets (cf. Exposé des motifs) entraîne-t-il la présence de résidus dans les produits animaux ? Dans l'affirmative, quelles sont la nature et la quantité de ces résidus ? Peuvent-ils entraîner des risques pour le consommateur ?
2. Les produits excrétés, dérivant de l'additif, peuvent-ils être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
3. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, y a-t-il lieu de maintenir les conditions d'emploi autorisées pour cet additif ou de les modifier ?

B. Dindons

1. L'usage du Lerbek (*) dans les conditions proposées pour l'alimentation du dindon (cf. Exposé des motifs) donne-t-il lieu à des

(*) nom déposé

résidus dans les produits animaux ou à des produits d'excrétion qui se différencient de ceux résultant de son usage chez le poulet ?

2. Dans l'affirmative, ces résidus ou produits d'excrétion peuvent-ils être préjudiciables au consommateur ou à l'environnement ?
3. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, les conditions d'emploi proposées sont-elles acceptables ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la trente-huitième directive de la Commission du 16 juillet 1981 (2), les Etats membres sont autorisés, à titre dérogatoire, à utiliser le Lerbek (*) dans les conditions indiquées ci-après, fixées à l'annexe II, partie B, de la directive :

Espèce animale : poulets d'engraissement

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 110 ppm (mg/kg)

Autres dispositions : administration interdite trois jours au moins avant l'abattage.

L'extention de l'usage du Lerbek (*) dans les conditions indiquées ci-après a été proposée récemment.

Espèce animale : dindons d'engraissement

Age maximal : 12 semaines

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 110 ppm (mg/kg)

Autres dispositions : administration interdite cinq jours au moins avant l'abattage.

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 231 du 15.08.1981, p. 30

(*) nom déposé

AVIS DU COMITE

A. Poulets

1. Le métabolisme du meticlorpindol (MCP) a été étudié chez le rat, le chien et le lapin après administration par voie orale. Le produit est partiellement absorbé. Chez le rat et le chien, 38 à 56 % de la quantité administrée sont éliminés par l'urine et 42 à 55 % par les fèces. Parmi les produits excrétés dans l'urine, le MCP non modifié est l'un des principaux composés identifiés. Chez le lapin, on a retrouvé 98 % de la quantité administrée dans l'urine, dont près de la moitié était du MCP et le reste un mélange de MCP hydroxylé et de son O-glucuronide. Des études à l'aide du MCP marqué au ³⁶Cl montrent qu'il n'y a pratiquement pas de dégradation du MCP dans les tissus.

Le métabolisme du méthylbenzoquate (MBQ) a été étudié à l'aide de molécules marquées au ¹⁴C chez le rat et le poulet. Chez le rat, on a retrouvé 95 % de la dose administrée dans les fèces et 0,2 à 1,0 % dans l'urine dans les 4 jours après l'administration. Dans les 3 premiers jours, 1 % environ de la dose était excrété dans la bile, en grande partie sous la forme d'un métabolite identifié. Chez des poulets ayant subi une intervention chirurgicale, 80 à 85 % de la radioactivité étaient excrétés dans les fèces (il s'agissait essentiellement de MBQ) et 1 % dans l'urine. Plusieurs métabolites ont été identifiés.

Diverses études sur les résidus tissulaires ont été effectuées chez le rat, le poulet et le lapin. Chez des poulets ayant reçu pendant 10 jours un aliment supplémenté avec du Lerbek à la dose autorisée de 110 mg de substance active/kg, des résidus tissulaires de MCP étaient décelables après 3 jours mais ne l'étaient plus après 5 jours (limite de détection : 0,05 mg/kg). Aucun résidu de MBQ ne

fut décelé. L'absence de résidus de MCP dans les tissus musculaires et hépatiques après un retrait de 5 jours a été confirmée par des essais sur poulets ayant reçu pendant 6 jours 100 mg de MCP/kg d'aliment. L'administration pendant 13 semaines chez des poulets d'un aliment supplémenté de 20 mg de MBQ par kg n'a donné lieu à aucun résidu décelable dans les muscles; le foie en contenait au maximum 0,11 mg/kg et les autres tissus au maximum 0,04 mg/kg (limite de détection : 0,02 mg/kg). Après 24 heures de retrait, seul le foie contenait encore des traces de résidus (0,04 mg/kg).

Le MCP et le MBQ ont fait l'objet d'études de toxicité à court et long termes sur animaux de laboratoire. Ils se sont révélés peu toxiques dans les essais de toxicité aiguë (DL_{50} par voie orale chez le rat supérieure à 16 g/kg de poids corporel pour le MCP et à 3 g/kg de poids corporel pour le MBQ). Les doses sans effets du MCP, établies à partir d'études d'alimentation de deux ans chez le rat et le chien et d'une étude de reproduction sur trois générations chez le rat, sont respectivement de 30 mg/kg de poids corporel et supérieures à 200 mg et 300 mg/kg de poids corporel. Des modifications testiculaires ont été observées chez le rat aux doses supérieures à 30 mg/kg de poids corporel. Pour le MBQ, la dose sans effets établie chez le rat à partir d'une étude d'alimentation de deux ans et d'une étude de reproduction sur trois générations est supérieure à 200 mg/kg de poids corporel. Aucun des deux composés n'a révélé d'activité mutagène dans des essais in vitro sur micro-organismes. Compte tenu de ces données, les doses journalières acceptables pour l'homme ont été évaluées à 0,015 mg/kg de poids corporel pour le MCP et à 2 mg/kg de poids corporel pour le MBQ.

Pour les produits combinés constituant le Lerbek, les DL_{50} pour le rat et le poulet sont respectivement de 10 et 4,64 g/kg de poids corporel. Dans des études à court terme sur poulets nourris à

l'aide d'aliments supplémentés de Lerbek à la dose recommandée et à des doses 2, 4 et 10 fois plus élevées, on a observé une diminution importante de la consommation alimentaire et du gain de poids après 21 jours à la concentration la plus élevée. Le Lerbek n'a montré aucune activité mutagène dans l'épreuve de Ames.

Il ressort de ce qui précède que le MCP est sensiblement absorbé par l'appareil digestif chez le rat, le chien et le lapin. On ne dispose pas de données pharmacocinétiques similaires pour le poulet. Le MCP ne subit que peu de métabolisation dans les tissus des espèces examinées; il serait peu vraisemblable qu'il se comporte différemment chez le poulet. Le MBQ est faiblement absorbé et la petite quantité absorbée est métabolisée dans l'organisme. Seul le composant MCP du Lerbek donne lieu à des résidus mesurables dans les tissus, qui ne sont plus décelables après 5 jours. Un délai de retrait de 5 jours permet donc d'assurer le consommateur de l'absence de risques.

2. Des essais portant sur des sols amendés à l'aide de litières de poulets ayant reçu une alimentation supplémentée de MCP à des doses atteignant 275 mg/kg ont montré que les résidus de MCP dans les herbages décroissaient de 7 mg/kg à moins de 0,1 mg/kg en 26 mois et qu'au cours de cette période, les concentrations de MCP dans le sol avaient diminué des deux tiers. Des études sur des plantes de luzerne (Medicago sativa), de ray-grass (Lolium perenne), de laitue (Lactuca sativa), de carottes (Daucus carota) et de haricots nains (Phaseolus vulgaris) cultivées sur des terres qui avaient été mélangées à du Lerbek (en quantités considérées comme reflétant l'emploi de fientes de volailles ayant reçu une alimentation supplémentée de Lerbek) et récoltées trois à quatre mois plus tard ont montré que les résidus de MCP dans ces récoltes n'excédaient pas 0,2 mg/kg. Ces valeurs correspondent en général aux résidus trouvés dans une vaste gamme de légumes cultivés sur des sols

amendés avant la plantation à l'aide de litières de poulets contenant 124 ou 258 mg de MCP par kg, à raison de cinq tonnes par hectare. Après trois à quatre mois de croissance, les résidus n'étaient plus décelables sauf pour le chou (Brassica oleracea) et le maïs fourrager (Zea mais) où ils atteignaient respectivement 1,1 et 0,2 à 0,6 mg/kg. Dans aucun cas, on n'a constaté de phytotoxicité.

La présence de MCP dans le fourrage est sans conséquence pour le bétail. Selon des études sur bovins, les résidus de MCP dans les tissus musculaires n'excédaient pas 0,2 mg/kg chez des animaux ayant reçu une alimentation riche en foin contenant de 5 à 50 mg de MCP/kg. Chez des vaches Holstein, aucun résidu de MCP ne fut décelé dans le lait lorsque l'alimentation contenait de 3 à 10 mg de MCP/kg. Des résidus de 0,07 et 0,25 mg/l furent décelés avec des alimentations contenant respectivement 30 et 100 mg de MCP/kg. Ces résidus n'étaient plus décelables après 36 heures de retrait de l'aliment supplémenté.

Le Lerbek n'a pas d'effets sur les bactéries nitrifiantes du sol; dans des boues soumises à des conditions anaérobies, on observe un léger effet stimulant sur les bactéries méthanogènes. Le Lerbek n'exerce pas d'effets inhibiteurs sur la formation de méthane dans le contenu du rumen. Les composants du Lerbek sont peu solubles dans l'eau : 40 mg/l pour le MCP; 0,4 mg/l pour le MBQ. Leurs CL_{50} pour les organismes aquatiques sont respectivement supérieures à 7 mg/l et 1 mg/l. Ces données permettent de supposer qu'une contamination de l'environnement est peu probable.

3. Compte tenu des données disponibles, le Comité est d'avis que l'usage du Lerbek à la dose d'emploi de 110 mg de substance active/kg dans les aliments pour poulets devrait être maintenu moyennant un délai de retrait de cinq jours au moins avant l'abattage.

B. Dindons

Le Comité propose d'exprimer son avis dès que les données sur le métabolisme du Lerbek, les résidus et les produits excrétés, spécifiques au dindon, seront disponibles.

REFERENCES

Dossiers Dow Chemicals.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE L'HALOFUGINONE DANS L'ALIMENTATION DES DINDONS

Avis émis le 17 novembre 1982

MANDAT (octobre 1981)

Le Comité Scientifique de l'alimentation animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'usage de l'halofuginone comme coccidiostatique dans les conditions proposées pour l'alimentation du dindon (cf. Exposé des motifs) entraîne-t-il la présence de résidus dans les tissus et les organes de l'animal ? Dans l'affirmative, quelle est la composition qualitative et quantitative de ces résidus ? Peuvent-ils présenter des risques pour le consommateur ?
2. Les produits excrétés, provenant de l'additif, peuvent-ils être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
3. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, les conditions d'emploi proposées sont-elles acceptables ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la trente-huitième directive de la Commission du 16 juillet 1981 (2), les Etats membres sont autorisés, à

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 231 du 15.08.1981, p. 30

titre dérogatoire, à utiliser l'halofuginone dans les conditions indiquées ci-après, fixées à l'annexe II, partie B, de la directive :

Espèce animale : poulets d'engraissement

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 2-3 ppm (mg/kg)

Autres dispositions : administration interdite cinq jours au moins avant l'abattage.

L'extension de l'usage de l'halofuginone dans les conditions indiquées ci-après a été proposée récemment.

Espèce animale : dindons d'engraissement

Age maximal : 12 semaines

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 2-3 ppm (mg/kg)

Autres dispositions : administration interdite sept jours au moins avant l'abattage.

AVIS DU COMITE

1. L'excrétion de l'halofuginone a été étudiée après administration pendant 15 jours chez le dindon d'une dose de 3 mg/kg d'aliment, en utilisant, le 15^e jour, le produit marqué au ¹⁴C. Cinq jours après la distribution de la dernière dose, il subsiste une faible radioactivité dans le foie, les reins, le tractus digestif et la carcasse. Exprimés en mg d'halofuginone par kg de tissu ou d'organe, ces résidus se rangent entre 0,005 et 0,053 (limite de détection : 0,005 mg/kg). Dans la bile, la radioactivité est nettement plus élevée (de l'ordre de 0,3 mg d'halofuginone/kg), ce qui indique que l'excrétion se fait principalement par le cycle entéro-hépatique. Des études sur la nature des résidus ont montré que l'halofuginone non transformé ainsi qu'un produit de conjugaison de l'halofuginone en sont les principaux composants.

Chez la dinde nourrie pendant 16 semaines avec un aliment supplémenté à 3 mg d'halofuginone/kg, les résidus déterminés par HPLC (limite de détection : 0,02 mg d'halofuginone/kg) sont inférieurs à 0,1 mg/kg dans tous les tissus, immédiatement après le traitement. Après trois jours de retrait, ils sont à la limite de détection analytique.

2. Une comparaison des études au carbone 14 chez le poulet de chair et le dindon montre une corrélation significativement positive entre les concentrations tissulaires et les cinétiques d'élimination de l'halofuginone chez ces deux espèces.

En raison de cette analogie de métabolisme, on peut admettre que les données sur la biodégradation dans les sols et les eaux de l'halofuginone et de ses métabolites, obtenues à partir de fientes de poulets, restent valables lorsqu'il s'agit de fientes de dindons. Il y a lieu de noter que les données concernant le poulet, disponibles en 1979, ont été complétées par plusieurs études, à la demande du Comité Scientifique, et qu'elles permettent, à présent, de lever les incertitudes qui avaient été formulées au sujet des effets de l'halofuginone sur l'environnement (3).

Des fientes de poulets soumis pendant 15 jours à une administration par voie orale d'halofuginone marqué au ^{14}C (dans le noyau quina-zolinone), à raison de 0,3 mg/kg de poids corporel/jour, ont servi de point de départ à une série d'essais. Mélangées à des échantillons d'eau de rivière, ces fientes ont été conservées dans l'obscurité à 25°C. Des recherches effectuées sur la radioactivité du filtrat ont montré que celle-ci atteint au maximum 76 % de la radioactivité totale et que la radioactivité associée à l'halofuginone non transformé, qui

(3) Commission des Communautés Européennes. Rapports du Comité Scientifique de l'Alimentation Animale, Deuxième Série (1980). EUR 6918, pp. 11-13.

est initialement de 20 %, est réduite à 4-5 % de sa valeur en 32 semaines. Plusieurs produits de dégradation moins polaires que l'halofuginone ont également été décelés dans le filtrat et partiellement identifiés.

Les mêmes fientes de poulets, mélangées à deux types de sols, soit dans des conditions contrôlées en laboratoire, soit dans des parcelles en champ, ont permis d'établir que l'halofuginone et ses métabolites se dégradent lentement en dégageant du $^{14}\text{CO}_2$. La radioactivité totale est réduite à moins de 30 % de sa valeur initiale en 16 semaines et elle ne se déplace à une profondeur de sol supérieure à 5 cm qu'en très faibles quantités et après 32 semaines. Ceci indique que les risques de lixiviation sont insignifiants. La durée de demi-vie de l'halofuginone dans les sols est de l'ordre de 43 jours.

Dans des cultures en pots de betteraves sucrières, pommes de terre et carottes, on n'a pas observé de transfert de la radioactivité du sol (traité par 10 tonnes de fientes/ha) aux plantes (limite de détection de la radioactivité exprimée en halofuginone : 0,004 mg/kg), si ce n'est dans les fanes de carottes (0,007 mg/kg). La présence de résidus d'halofuginone dans les sols n'entraîne donc pas de risques pour les cultures.

3. Compte tenu des faits exposés, le Comité n'a pas d'objections allant à l'encontre de l'usage de l'halofuginone dans les conditions d'emploi proposées pour l'alimentation du dindon. Néanmoins, il ne pourra se prononcer définitivement que lorsque les essais complémentaires de mutagenèse demandés antérieurement seront disponibles.

REFERENCES

Dossiers Roussel Uclaf et Huntingdon Research Center.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE LA VIRGINIAMYCINE DANS
L'ALIMENTATION DES POULES PONDEUSES

Avis émis le 17 novembre 1982

MANDAT (octobre 1981)

Le Comité Scientifique de l'alimentation animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'usage de l'antibiotique virginiamycine dans les conditions proposées pour l'alimentation des poules pondeuses (cf. Exposé des motifs) exerce-t-il un effet appréciable sur le rendement de la ponte ?
2. Dans les conditions proposées, cet usage entraîne-t-il la présence de résidus dans les oeufs ? Dans l'affirmative, quelle est la composition qualitative et quantitative de ces résidus ? Peuvent-ils présenter des risques pour le consommateur ?
3. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, les conditions d'emploi proposées sont-elles acceptables ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la trente-huitième directive de la Commission du 16 juillet 1981 (2), l'usage de la virginiamycine est autorisé à

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1
(2) J.O. n° L 231 du 15.08.1981, p. 30

l'échelon communautaire dans les conditions indiquées ci-après, fixées à l'annexe I, partie A, de la directive.

Espèce animale	Teneur minimale	Teneur maximale
	ppm (mg/kg) de l'aliment complet	
Dindons (jusqu'à 26 semaines)	5	20
Autres volailles, à l'exception des canards, oies, poules pondeuses et pigeons (jusqu'à 16 semaines)	5	20
Porcelets (jusqu'à 4 mois)	5	50
Porcs (jusqu'à 6 mois)	5	20
Veaux (jusqu'à 16 semaines)	5	50 (*)
Veaux (jusqu'à 6 mois)	5	20
		80 (**)

(*) autorisé par dérogation jusqu'au 30 juin 1982 (annexe II)

(**) aliments d'allaitement.

L'extension de l'usage de la virginiamycine dans les conditions indiquées ci-après a été proposée récemment.

Espèce animale : poules pondeuses

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 10-40 ppm (mg/kg).

AVIS DU COMITE

1. L'emploi de la virginiamycine dans l'alimentation des poules pondeuses et reproductrices a fait l'objet de nombreuses expérimentations. Une étude de la relation dose/effet dans la gamme des doses d'emploi proposées (10, 20 et 40 mg/kg d'aliment complet) a été réalisée à partir de six essais totalisant 17.024 poules pondeuses dont 4.100 reproduc-

trices. Le nombre de poules pondeuses non reproductrices soumises à l'expérimentation de la dose de 40 mg/kg était cependant très limité.

Les résultats obtenus ont montré que l'addition de virginiamycine à l'alimentation entraîne des effets appréciables sur la production des oeufs et sur la consommation alimentaire. La relation dose/effet n'apparaît cependant pas linéaire. L'analyse statistique des données a permis d'établir que, compte tenu des conditions expérimentales de chaque essai, l'augmentation moyenne de la production d'oeufs par rapport aux témoins était respectivement de 2,79, 2,65 et 3,91 % pour les doses de 10, 20 et 40 mg/kg d'aliment. Pour les mêmes doses, la réduction moyenne de l'indice de conversion de la ration par rapport aux témoins était respectivement de 1,26, 2,39 et 2,22 %.

En raison de la fluctuation des effets observés en fonction de la dose d'emploi et du nombre insuffisant de poules pondeuses soumises à l'expérimentation de la dose de 40 mg/kg d'aliment, le Comité est d'avis que la justification de cette dose nécessiterait des essais complémentaires. Ceux-ci devraient s'étendre sur une année et comprendre 800 poules pondeuses au moins.

2. La recherche des résidus de virginiamycine dans les oeufs a été effectuée à l'aide de méthodes microbiologiques. Dans une première série de recherches, il n'a pas été décelé de résidus dans les oeufs à la limite de détection de 0,25 mg/kg, même lorsque les doses de virginiamycine administrées aux poules pondeuses étaient de 500 mg/kg d'aliment. L'application ultérieure d'une méthode microbiologique 10 fois plus sensible a permis d'établir que l'addition de 20 et 80 mg de virginiamycine/kg d'aliment complet ne donnait pas lieu à la présence de résidus dans les oeufs (limite de détection : 0,02 mg/kg pour l'albumen; 0,02 à 0,05 mg/kg pour le jaune d'oeuf).

L'étude du métabolisme de la virginiamycine à l'aide de molécules marquées au ^{14}C ou à l'hydrogène tritié a été effectuée chez le poulet de chair, le porc et le rat. Il a été montré que le produit est très faiblement absorbé et que les petites quantités de résidus radioactifs décelées dans les différents tissus et organes après l'administration de virginiamycine par voie orale résultent de la dégradation métabolique du produit en molécules à courtes chaînes de carbone, exemptes d'activité antibiotique. Tout en regrettant qu'une étude du métabolisme à l'aide de molécules marquées n'ait pas été effectuée sur poules pondeuses, on peut admettre en se fondant sur les études sur poulets de chair ainsi que sur les contrôles microbiologiques que la présence de résidus de virginiamycine dans les oeufs est peu probable.

3. Pour les raisons exposées, le Comité est d'avis que l'emploi proposé de la virginiamycine dans les aliments complets pour poules pondeuses ne devrait pas présenter de risques pour le consommateur. Le produit apparaît efficace aux doses de 10 à 20 mg/kg d'aliment complet. La dose de 40 mg/kg devrait être justifiée par des essais complémentaires d'une durée d'un an sur 800 poules pondeuses au moins.

REFERENCES

Dossiers Smith Kline Ltd.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE LA CANTHAXANTHINE DANS
L'ALIMENTATION DES SAUMONS ET DES TRUITES

Avis émis le 14 décembre 1982

MANDAT (novembre 1982)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. La canthaxanthine ajoutée aux aliments pour saumons et truites, à raison de 200 mg/kg d'aliment complet, est-elle exempte d'effets nocifs ? Quelles sont les doses sans effets pour le saumon et la truite ?
2. La pigmentation recherchée de la chair et de la peau de ces poissons nécessite-t-elle l'emploi, durant toute la période d'élevage, de doses de canthaxanthine atteignant 200 mg/kg d'aliment complet ?
3. L'addition de canthaxanthine aux aliments entraîne-t-elle des effets significatifs sur la production des saumons et des truites ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la 40^e directive de la Commission du 23 juin 1982 (2), les Etats membres sont autorisés à faire usage de la canthaxanthine dans l'alimentation des volailles avec une teneur maximale de

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 213 du 21.07.1982, p. 22

80 mg/kg d'aliment complet ainsi que dans l'alimentation des chiens et des chats. Une extension de l'usage de la canthaxanthine aux aliments pour saumons et truites, avec une teneur maximale de 200 mg/kg d'aliment complet, est proposée.

Le Comité Scientifique de l'alimentation humaine, consulté par la Commission au sujet de la sécurité de l'emploi de la canthaxanthine dans les denrées alimentaires, a exprimé un avis favorable à cet égard (Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine, 1975). La dose journalière acceptable pour l'homme, estimée par le Comité conjoint d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires, est de 25 mg/kg de poids corporel.

AVIS DU COMITE

1. La canthaxanthine, 4,4'-dicéto- β -carotène, fait partie du groupe des xanthophylles. Elle existe à l'état naturel dans la chanterelle (Cantharellus cinnabarinus), différents poissons (Clupea harengus, Coregonus lavaretus, Crinilabrus tinca, Evynnis japonica, Salmo iridens, Salmo gairdneri, Salmo trutta, Salmo salar, etc.) et crustacés (Artemis salina, Daphnia magna, etc.), certaines algues, ainsi que dans le plumage de certains oiseaux. Bauernfeind (1981) a publié une étude détaillée de ce colorant.

L'addition de canthaxanthine à l'alimentation est bien tolérée par les salmonidés. Aucun effet nocif apparent sur le comportement ou la croissance n'a été observé chez des truites nourries durant plusieurs mois à l'aide d'aliments supplémentés avec 450 mg de canthaxanthine/kg (Schmidt et Beker, cités par Auger, 1973).

2. Différentes études montrent que la coloration des truites peut s'obtenir à partir de l'addition de 40 mg de canthaxanthine/kg d'aliment.

Dans ces conditions, après la 16e semaine, la chair des poissons contient, par 100 g, de 75 à 136 microgrammes de canthaxanthine. La fixation dans la chair de la truite arc-en-ciel est faible. D'après Choubert et Luquet (1979, 1982), l'absorption varie de 5 à 40 p. 100 selon la forme d'apport. Il ne semble pas que l'on puisse craindre une coloration excessive de la chair.

Schmidt et Beker, cités par Auger (1973), distribuèrent des rations contenant de 190 à 450 mg de canthaxanthine/kg d'aliment pendant 7 à 31 semaines. La chair des poissons était d'un rose plus soutenu et légèrement différent de celui des poissons naturellement pigmentés. Cette pigmentation s'est révélée plus stable à la chaleur.

Bien qu'il n'existe aucune contre indication physiologique, toxicologique ou organoleptique à l'égard de l'emploi proposé de la canthaxanthine dans l'alimentation des salmonidés, la pigmentation recherchée peut être obtenue chez la truite par la distribution durant les 3 à 4 dernières semaines de l'élevage d'un aliment supplémenté avec 200 mg de canthaxanthine/kg. Chez le saumon, la dose d'emploi de 100 mg/kg d'aliment complet est suffisante si la distribution de l'aliment supplémenté se poursuit tout au long de l'élevage.

3. La canthaxanthine favorise la fécondité des truites (Hartmann et Meden, 1947; Deufel, 1965 et 1975). Elle exerce une activité vitaminique A chez cette espèce (Bauernfeind, 1981).

REFERENCES

Auger G.A.H., 1973. La Canthaxanthine - son influence sur la colorisation de la chair des truites. Thèse Dr. Vétér. Alfort-Paris, 112 pages

Bauernfeind J.C., 1981. Carotenoids as colorants and vitamin A precursors - 1 vol. Academic Press, 938 pages

Choubert G., Luquet P., 1979. Ann. Zootech. 28 (2), 145-157

Choubert G., Luquet P., 1982. Ann. Zootech. 31 (1), 1-9

Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine, 1975. Première Série, 19-33

Deufel J., 1965. Staatl. Inst. Seenforsch. und Seenbewirtsch. Langenargen. Bodensee Publ. (6), 22-23

Deufel J. 1975. Schweizer. Zeitschr. Hydrologie 37 (2), 244-248

Ferrando R., 1980. Med. et Nutrition 16 (3), 189-198

Hartmann M., Meden F., 1947. Naturwissenschaften 34, 25-26

WHO, Geneva 1975. Food Additives Series No 6, 57-58

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DU LASALOCIDE SODIUM DANS
L'ALIMENTATION DES POULETS

Avis émis le 14 décembre 1982

MANDAT (novembre 1980)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'usage du coccidiostatique lasalocide sodium dans les conditions autorisées pour l'alimentation des poulets (cf. Exposé des motifs), entraîne-t-il la présence de résidus dans les produits animaux ? Dans l'affirmative, quelles sont la nature et la quantité de ces résidus ? Peuvent-ils entraîner des risques pour le consommateur ?
2. L'usage de cet additif peut-il entraîner un développement de résistances chez les bactéries ?
3. Les produits excrétés, dérivant de l'additif, peuvent-ils être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
4. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, y a-t-il lieu de maintenir les conditions d'emploi autorisées pour cet additif ou de les modifier ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la trente-quatrième directive de la Commission du 4 septembre 1980 (2), les Etats membres sont autorisés, à titre dérogatoire, à utiliser le lasalocide sodium dans les conditions indiquées ci-après, fixées à l'annexe II, partie B, de la directive :

Espèce animale : poulets d'engraissement.

Teneurs minimale et maximale de l'aliment complet : 75-125 ppm (mg/kg).

Autres dispositions : administration interdite cinq jours au moins avant l'abattage.

AVIS DU COMITE

1. Des études sur poulets avec du lasalocide marqué au ^{14}C ont montré que 95 % environ de la dose administrée sont éliminés par les fientes. Trois métabolites y ont été identifiés comme étant des produits d'hydrolyse. Le reliquat de 5 % apparaît sous la forme de résidus dans le foie, les reins, la peau, les tissus adipeux et les muscles. Deux métabolites ont été identifiés dans le foie. Après administration par voie orale chez le poulet, les résidus les plus importants se retrouvent dans le foie s'ils sont déterminés par mesure de la radioactivité; dans la peau et les tissus adipeux s'ils le sont par voie microbiologique.

Les résidus résultant de l'administration durant trois semaines d'une alimentation supplémentée de lasalocide marqué au ^{14}C , aux doses

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 251 du 24.09.1980, p. 17

d'emploi autorisées (75 à 125 mg/kg d'aliment), déterminés par mesure de la radioactivité, étaient, à l'issue du traitement, de 4 à 12 mg/kg dans le foie et de 0,6 à 2,5 mg/kg dans les autres tissus. Après cinq jours de retrait, ils étaient de 0,7 à 1,25 mg/kg dans le foie et inférieurs à 0,13 mg/kg dans les autres tissus. Déterminés par voie microbiologique après 39 jours et huit semaines des mêmes régimes alimentaires, les résidus exprimés en lasalocide étaient à l'issue du traitement de l'ordre de 0,1 mg/kg dans le foie et les reins, 0,4 mg/kg dans la peau et les tissus adipeux et 0,02 mg/kg dans les muscles. Après un jour de retrait, seuls la peau et les tissus adipeux contenaient encore des traces de résidus. La différence entre les valeurs déterminées par mesure de la radioactivité et par voie microbiologique peut s'expliquer comme étant une conséquence de la métabolisation dans le foie du lasalocide en composants marqués au ^{14}C non actifs biologiquement.

Le lasalocide a fait l'objet d'études de toxicité à court et long termes sur animaux de laboratoire. La toxicité aiguë par voie orale chez le rat est d'environ 0,1 g/kg de poids corporel. La dose sans effet résultant d'une étude d'alimentation de 2 1/2 années chez le rat est de 10 mg/kg d'aliment (environ 0,5 mg/kg de poids corporel). Aux doses plus élevées, on observe des altérations hématologiques, biochimiques et du poids des organes. La dose sans effet établie par une étude d'alimentation de 2 ans chez le chien est de 35 mg/kg d'aliment. Une étude de reproduction sur 3 générations chez le rat a donné la même valeur. Aucune activité mutagène n'a été décelée in vitro sur micro-organismes. L'étude à long terme chez le rat permet d'établir une dose journalière acceptable pour l'homme de 0,005 mg/kg de poids corporel.

D'après ces données, l'utilisation du lasalocide dans les conditions autorisées ne devrait entraîner aucun risque pour le consommateur.

2. Le produit n'est pas actif sur les bactéries Gram-négatives, E. coli en particulier. Chez les bactéries Gram-positives (Streptococcus et Staphylococcus), la sensibilité diminue occasionnellement, très légèrement, à la suite de l'exposition à l'antibiotique. Toutefois, aucune des souches bactériennes testées n'a présenté de résistance croisée à l'égard d'antibiotiques utilisés en thérapeutique, même lorsqu'une résistance passagère au lasalocide sodium s'était manifestée. L'inactivité du lasalocide à l'égard des bactéries Gram-négatives laisse supposer que ce produit ne peut induire la sélection d'entérobactéries porteuses de plasmides-R.

En se fondant sur ces données, on peut admettre que l'usage du lasalocide sodium n'entraîne pas de développement significatif de résistances chez les bactéries.

3. Aux doses d'emploi de 75 à 125 mg/kg d'aliment, la quantité de lasalocide dans les fientes de poulets varie de 6 à 2 mg/kg selon la période d'engraissement et la teneur en humidité. Dans les fientes de poulets maintenues dans des conditions aérobies à 32°C et 85 % d'humidité, la dégradation est de 50 % en 48 h et de 75 % en 15 jours. Dans des conditions anaérobies, la dégradation est faible.

Dans les litières sur lesquelles se succèdent plusieurs cycles de poulets d'engraissement traités au lasalocide, la concentration ne dépasse jamais 2 à 6 mg d'additif par kg; les poulets non traités élevés sur ces litières ne présentent pas de résidus de lasalocide dans les tissus.

Diverses études montrent que, dans les sols, le lasalocide (mélangé à des fientes de poulets ou tel quel, même à des concentrations notablement supérieures à celles que l'on rencontre en pratique) est rapidement dégradé par voie chimique ou microbiologique; la dégradation est complète en deux à trois semaines selon le type de sol. Le lasalocide

contenu dans les fientes ou dans le sol passe dans les eaux où il est dégradé; la lumière, la chaleur et l'alcalinité accélèrent fortement cette dégradation et dans les extraits aqueux de fientes, plus de 95 % sont dégradés en 4 heures. Même à des concentrations de 7,5 à 22,5 g par ha, soit 1 à 5 tonnes de fientes par ha, le lasalocide n'exerce aucun effet phytotoxique et n'a pas d'influence sur la croissance des plantes (Zea mays, Hordeum vulgare, Clycine max, Lycopersicon esculentum, Colocynthis citrullus). Il n'a pas d'effet pesticide. Il est peu toxique pour les organismes aquatiques (Daphnia magna, Carassius auratus, Lepomis macrochirus) (dose sans effet : 1,0 mg/l). Les concentrations de lasalocide pouvant inhiber la méthanogénèse sont supérieures à celles que l'on rencontre dans les fientes de poulets. La dégradation rapide du lasalocide dans les sols et, surtout, dans les extraits aqueux de fientes exclut toute activité sur les bactéries nitrifiantes des sols.

D'après ces données, on peut admettre que les produits excrétés, dérivés de l'additif, ne sont pas préjudiciables à l'environnement.

4. Compte tenu des faits exposés, le Comité est d'avis que l'emploi du lasalocide sodium aux doses de 75 à 125 mg/kg (ppm) dans l'alimentation des poulets devrait être maintenu moyennant un délai de retrait de l'aliment supplémenté de cinq jours au moins avant l'abattage.

REFERENCES

Dossiers Hoffmann-La Roche.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE LA FORMALDEHYDE DANS
L'ALIMENTATION DES PORCELETS

Avis émis le 20 avril 1983

MANDAT (octobre 1981)

Le Comité Scientifique de l'alimentation animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'usage de la formaldéhyde comme agent conservateur dans les conditions proposées pour le lait écrémé (cf. Exposé des motifs) peut-il être nocif pour le porcelet ?
2. Dans les conditions proposées, cet usage entraîne-t-il la présence de résidus dans les tissus et les organes du porcelet ? Dans l'affirmative, quelle est la composition qualitative et quantitative de ces résidus ? Peuvent-ils présenter des risques pour le consommateur ?
3. Compte tenu des réponses aux questions susmentionnées, les conditions d'emploi proposées sont-elles acceptables ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la trente-huitième directive de la Commission du 16 juillet 1981 (2), les Etats membres sont autorisés, à titre

(1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1

(2) J.O. n° L 231 du 15.08.1981, p. 30

dérogatoire, à utiliser la formaldéhyde sans conditions spécifiques d'emploi.

L'admission de ce produit à l'échelon communautaire a été proposée récemment dans les conditions d'emploi indiquées ci-après :

Espèce animale : porcelets

Aliment : lait écrémé

Teneur maximale : 0,06 % (= 0,15 % de formaline à 40 % de formaldéhyde).

AVIS DU COMITE

1. Les effets antimicrobiens de la formaldéhyde sont bien connus. Ce composé a un pouvoir réactionnel élevé, en particulier, à l'égard des protéines avec lesquelles il se conjugue, entre autres, par les radicaux amines primaires.

Selon la dose appliquée, le temps écoulé, le pH et la température du milieu, la formaldéhyde peut se trouver dans les aliments à l'état libre, réversiblement liée sous la forme de méthylols et/ou irréversiblement liée par la formation de composés non hydrolysables. La proportion de formaldéhyde irréversiblement liée croît avec l'augmentation de la dose d'emploi, parallèlement à une réduction de la solubilité des protéines et de la sensibilité de celles-ci à l'action des enzymes protéolytiques ainsi que de la teneur et de la biodisponibilité de la lysine (formation de ξ -N-méthyllysine) (Tome et al., 1979).

Le métabolisme de la formaldéhyde chez les monogastriques est incomplètement connu. Chez le rat, la formaldéhyde s'oxyde dans une faible mesure en CO₂ et eau dans différents tissus (Koivusalo, 1956; Neely, 1964). La formaldéhyde libre peut subir une réaction de dismutation au

niveau de l'hépatocyte et donner de l'acide formique et du méthanol sous l'effet de l'alcool déshydrogénase (Abeles and Lee, 1960; Gupta, 1970). la formaldéhyde libre peut aussi se condenser avec l'acide tétrahydrofolique pour donner du tétrahydrofolate de méthyle. La formaldéhyde libérée dans l'appareil digestif peut donc être partiellement métabolisée chez les monogastriques. L'éclaircissement du métabolisme de la formaldéhyde chez le porc nécessiterait des études complémentaires à l'aide de molécules marquées au ¹⁴C.

De nombreuses preuves expérimentales tirées de l'alimentation de jeunes porcelets soumis à un régime lacté artificiel, de cochons de lait et de porcs à bacon (pesant de 20 à 90 kg) recevant un aliment complémentaire du régime lacté indiquent que la présence de formaldéhyde jusqu'à 0,04 % (= 0,1 % de formaline contenant 40 % de formaldéhyde) dans le lait entier ou écrémé est sans effet sur les animaux si l'on en juge par les paramètres nutritionnels et les caractéristiques des carcasses. Une diminution de l'appétance a été observée au niveau de 0,06 %, sans effet marquant sur les performances générales.

2. Chez des porcs soumis pendant 3 mois environ à un régime composé d'une part, de farine et, d'autre part, de 3,5-4,5 ou 5,75 l de lait écrémé à 0,04 % de formaldéhyde par jour, aucune preuve d'augmentation de la teneur en formaldéhyde attribuable au lait écrémé traité n'a été mise en évidence dans des échantillons de tissus prélevés à l'abattage et examinés en comparaison avec des échantillons d'animaux témoins. La concentration moyenne en formaldéhyde des tissus des animaux témoins et traités était de 20 mg environ/kg, la limite de détection analytique étant de 10 mg/kg de tissu (Jordan and Weatherup 1976, Florence and Miller 1981, Mitchell 1981).

On peut trouver de la formaldéhyde dans différents tissus animaux utilisés comme denrées alimentaires. L'étude du métabolisme présente des difficultés en raison du pouvoir réactionnel du produit avec les

constituants des aliments, en particulier, les protéines avec lesquelles il donne des formes liées difficiles à analyser. Des informations sur la toxicité de la formaldéhyde peuvent être tirées d'un rapport sur l'hexaméthylène-tétramine du Comité conjoint FAO/OMS d'experts pour les additifs aux aliments. Les effets de toxicité de l'hexaméthylène-tétramine y sont attribués à la libération de formaldéhyde. Une DJA de 0-0,15 mg/kg a été établie pour l'homme en se fondant sur les études à long terme sur les rongeurs et le chien.

3. A la lumière de ces informations et sans perdre de vue les limitations de la méthode d'analyse, le Comité est d'avis que les conditions d'emploi proposées sont acceptables. Des précautions doivent néanmoins être prises lors de l'addition au lait écrémé de la solution de formaline à 40 %. En effet, les solutions de formaldéhyde sont irritantes pour les yeux, la peau et les voies respiratoires.

REFERENCES

- Abeles R.H. and Lee H.A. 1960. J. Biol. Chem 235, 1499
- FAO/WHO 1974. WHO Techn. Rep. Series No 539.
- Florence E. and Miller D.F. 1981. J. Sci. Food Agric. 32, 288.
- Gupta N.K. 1970. Arch. Bioch. and Biophysics 141, 632.
- Jordan J.W. and Weatherup S.T.C. 1976. Record of Agricultural Research 24, 45.
- Koivusalo H. 1956. Acta Physiol. Scand. 39, 1.
- The Milk Marketing Board of England and Wales 1981. The use of formaldehyde in the feeding of liquid skimmed milk to pigs.
- Mitchell K.G. 1981. Report of an experiment on feeding skim milk to growing pigs. N.I.R.D. Reading, England.
- Neely W.B. 1964. Biochem. Pharmacol. 13, 1137.
- Tome D., Bertrand D., Viroben G. et Delort-Laval 1979. Ann. Technol. Agric. 28 (3), 299.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE COMPOSES DU CUIVRE DANS
L'ALIMENTATION DES PORCS

Avis émis le 1er juin 1983

MANDAT (juin 1982)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur la question suivante : la présence de composés du cuivre dans l'alimentation des porcs pourrait-elle être admise sans inconvénient à des doses supérieures à 125 mg de cuivre/kg d'aliment complet moyennant des limitations selon l'âge ou la destination des animaux comme indiqué dans les propositions (a), (b) et (c) reprises ci-après ?

	Teneur maximale <u>(mg de Cu/kg d'aliment complet)</u>
<u>Proposition (a)</u>	
porcelets jusqu'à 13 semaines	200
porcs, à l'exception des animaux reproducteurs	100
porcs reproducteurs	50
<u>Proposition (b)</u>	
porcelets jusqu'à 16 semaines	200
porcs jusqu'à 6 mois	125
porcs de plus de 6 mois	50
<u>Proposition (c)</u>	
porcs jusqu'à 4 mois	200

EXPOSE DES MOTIFS

Dans son avis émis le 15 avril 1982 (Commission des Communautés Européennes 1983), le Comité Scientifique s'est prononcé en faveur d'une limitation à 125 mg/kg de la teneur maximale en cuivre des aliments complets pour porcs. Cette limitation était motivée par des raisons de protection de l'environnement.

Les propositions (a), (b) et (c) précitées ont été établies en tenant compte des effets particulièrement favorables du cuivre sur la croissance des jeunes animaux ainsi que de la protection de l'environnement. Elles ont été présentées à la Commission comme solutions alternatives à la recommandation du Comité Scientifique du 15 avril 1982.

AVIS DU COMITE

Le Comité a examiné comparativement les propositions (a), (b) et (c) et la propositions qui a fait l'objet de son avis du 15 avril 1982, en relation avec la consommation d'aliments dans différents types d'élevage de porcs de la Communauté.

En admettant que la quantité de cuivre excrétée par le porc est proportionnelle à la quantité ingérée (Brajon et al. 1980, C.L.O. 1978), les propositions (a), (b) et (c) apparaissent acceptables sous l'aspect de l'environnement dans certaines conditions d'élevage. A cet égard, la durée du cycle d'élevage ainsi que l'échelonnement de l'abattage en fonction du poids ou de l'âge de l'animal jouent un rôle déterminant. La variabilité de ces facteurs associée à une gradation des doses de cuivre administrées en fonction de l'âge de l'animal ou de sa destination ne plaide cependant pas en faveur de l'adoption généralisée de ces propositions. En effet, la variation importante qu'elle entraînerait dans les quantités de cuivre excrétées pourrait dans de nombreux cas desservir l'objectif de la protection de l'environnement.

En outre, le changement de régime alimentaire chez le porcelet de 13 semaines selon la proposition (a) ou de quatre mois selon les propositions (b) et (c), qui est d'usage courant dans certains élevages, n'apparaît pas acceptable pour d'autres où l'alimentation se fait à l'aide d'un système uniforme. Le cas des élevages exclusifs de porcelets nourris dans les conditions prévues en (a), (b) ou (c) contribuerait aussi à s'écarter de l'objectif précité puisqu'il entraînerait l'ingestion de quantités de cuivre 1,6 fois plus élevées que celles recommandées par le Comité en 1982.

Par ailleurs, des recherches sur les effets des métaux lourds sur la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques ont montré qu'une augmentation de la quantité de cuivre de 125 à 200 mg/kg dans l'alimentation du porc favorisait la sélection de souches de E. Coli résistantes au chloramphénicol (Gedek 1981).

Eu égard à ces considérations, le Comité est d'avis que les propositions (a), (b) ou (c) ne constituent pas des solutions alternatives à celle qu'il a proposée en 1982, à savoir que la teneur maximale en cuivre des aliments complets pour porcelets et pour porcs ne devrait pas dépasser 125 mg/kg. Cependant, en raison des différences dans la composition et la constitution physico-chimique des sols et compte-tenu de la concentration des porcs en fonction des structures et des techniques d'élevage, des alternatives pourraient être envisagées, notamment en tolérant l'utilisation de doses de cuivre quelque peu accrues pour des catégories de porcs et des périodes d'élevage déterminées.

REFERENCES

Brajon C., Lorenzini R., Macri A. 1980. Rame; impiego zootecnico e problemi correlati. La Rivista della Soc. Ital. di Scienza dell'alimentazione, 1, 63-82.

C.L.O. 1978. Instituut voor de veevoeding De Schoothorst, Hoogland. Growth promoting effect of supplemental copper on pigs (Report).

Commission des Communautés Européennes 1983. Rapport du Comité Scientifique de l'Alimentation Animale, 4e série, EUR n° 8769, p. 60.

Gedek B. 1981. Zur Wirkung von Kupfer im Tierfutter als Selektor antibiotikaresistenter E. Coli-Keime beim Schwein. Tierärztl. Umschau 36, 6-21.

RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ALIMENTATION ANIMALE
CONCERNANT L'USAGE DE L'AVOPARCINE DANS L'ALIMENTATION
DES VEAUX ET DES BOVINS A L'ENGRAIS

Avis émis le 1er juin 1983

MANDAT (avril 1982, complété en juillet 1982)

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale est invité à donner son avis sur les questions suivantes :

1. L'usage de l'antibiotique avoparcine dans les conditions proposées pour l'alimentation des veaux et pour celle des bovins à l'engrais (cf. Exposé des motifs) exerce-t-il des effets appréciables sur la croissance de l'animal ?
2. Dans les conditions proposées, cet usage entraîne-t-il la présence de résidus dans les tissus et les organes de l'animal ? Dans l'affirmative, quelle est la composition qualitative et quantitative de ces résidus ? Peuvent-ils présenter des risques pour le consommateur ?
3. Cet usage peut-il entraîner un développement de résistance chez les bactéries ?
4. Les produits excrétés, provenant de l'additif, peuvent-ils être préjudiciables à l'environnement ? Dans l'affirmative, quelle est la nature des risques ?
5. Compte tenu des réponses aux questions précitées, les conditions d'emploi proposées sont-elles acceptables ?

EXPOSE DES MOTIFS

Selon les dispositions de la directive du Conseil 70/524/CEE, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (1), modifiée en dernier lieu par la trente-neuvième directive de la Commission du 15 janvier 1982 (2), l'usage de l'avoparcine est autorisé à l'échelon communautaire dans les conditions indiquées ci-après, fixées à l'annexe I, partie A, de la directive.

Esèce animale	Teneur minimale	Teneur maximale
	ppm (mg/kg) de l'aliment complet	
Poulets d'engraissement	7,5	15
Porcelets, jusqu'à 4 mois	10	40
Porcs, de 4 à 6 mois	5	20
Dindons d'engraissement, jusqu'à 16 semaines	10	20

Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale a exprimé un avis favorable sur ces conditions d'emploi (3, 4).

Il est proposé d'étendre l'autorisation d'emploi de cet additif par les dispositions suivantes :

- (1) J.O. n° L 270 du 14.12.1970, p. 1
- (2) J.O. n° L 42 du 13.02.1982, p. 16
- (3) Commission des Communautés Européennes. Rapport du Comité Scientifique de l'Alimentation Animale. Deuxième série (1980) EUR 6918, p. 22.
- (4) Rapport du Comité Scientifique de l'Alimentation Animale concernant l'usage de l'avoparcine dans l'alimentation des dindons, 7/10/81 (non publié).

Aliments d'allaitement pour veaux (jusqu'à 6 mois), teneurs minimale et maximale : 40-80 ppm (mg/kg).

Aliments complémentaires pour bovins à l'engrais, teneurs minimale et maximale rapportées à l'aliment complet : 15-45 ppm (mg/kg).

AVIS DU COMITE

1. L'emploi de l'avoparcine dans les aliments d'allaitement pour veaux (jusqu'à l'âge de 6 mois) a fait l'objet de nombreuses expérimentations. Chez les veaux pré-ruminants, on a étudié le rapport dose/effet aux doses de 0-20-40-80 et 120 mg/kg d'aliment d'allaitement en poudre en partant de 9 essais effectués sur un nombre total de 420 animaux. Le nombre de veaux sur lesquels a été expérimentée la dose de 120 mg/kg était cependant trop limité pour que l'évaluation de cette dose soit fiable.

L'examen des résultats révèle que la dose de 80 mg/kg n'est pas justifiée car elle ne donne pas de résultats statistiquement différents de ceux obtenus avec la dose de 40 mg/kg. Par contre, l'analyse statistique des résultats obtenus avec la dose de 20 mg/kg (test de Duncan) révèle une efficacité de l'avoparcine statistiquement significative par rapport aux animaux-témoins (0 mg/kg). Ces résultats montrent que l'addition d'avoparcine entraîne des effets sensibles sur l'augmentation pondérale journalière et sur l'indice de conversion alimentaire. Le rapport dose/effet n'apparaît toutefois pas linéaire.

Selon ces données, l'efficacité de l'avoparcine dans les aliments d'allaitement pour veaux s'affirme donc aux doses de 20 et 40 mg/kg.

L'emploi de l'avoparcine dans l'alimentation des bovins de boucherie partiellement ou totalement au stade de la rumination a fait l'objet de 32 essais portant sur 3.365 animaux. On a étudié le rapport

dose/effet aux doses de 0-10-15-30-45-60 et 90 mg/kg d'aliment complet. Les recherches ont été effectuées sur des bovins de races différentes et de poids non uniformes au début du traitement, pendant des périodes variables, selon des niveaux énergétiques et des modèles alimentaires divers et dans des conditions bioclimatiques différentes. Les résultats obtenus montrent que l'addition d'avoparcine entraîne des effets sensibles sur l'augmentation pondérale moyenne journalière et sur l'efficacité alimentaire aux doses comprises entre 15 et 45 mg/kg d'aliment bien que le rapport dose/effet ne soit linéaire ni pour l'augmentation de poids ni pour l'efficacité alimentaire.

Selon ces données, les teneurs minimale et maximale proposées pour les aliments complémentaires pour bovins à l'engrais (15 et 45 mg/kg, rapportés à l'aliment complet) sont donc appropriées. Toutefois, afin d'éviter une utilisation non correcte de l'avoparcine chez les bovins au stade de la rumination recevant des aliments complémentaires, il apparaît utile de fixer une dose journalière maximale par tête d'animal en fonction du poids corporel. On sait que la consommation d'aliments par les bovins au stade de la rumination n'augmente pas proportionnellement au poids de l'animal. Ceci impose une modulation de la quantité d'additif dans la ration. Eu égard à ces considérations, la dose maximale dans la ration journalière ne devrait pas dépasser 90 mg (valeur constante) + 65 mg/100 kg de poids corporel. Les valeurs obtenues selon cette formule sont les suivantes :

Poids de l'animal (kg)	Consommation quotidienne moyenne d'aliments (kg)	mg d'avoparcine/tête/jour (90 mg + 65 mg/100 kg de poids animal)	Equivalent en ppm (mg d'avoparcine/kg d'aliment complet)
100	3,4	155,00	45,00
150	4,4	187,50	42,60
200	5,6	220,00	39,30
250	6,7	252,50	37,70
300	7,6	285,00	37,50
350	8,3	317,50	38,30
400	9,0	350,00	38,90
450	9,6	382,50	39,20
500	10,4	415,00	39,90
550	10,5	447,50	42,60
600	10,9	480,00	44,00

2. Dans son avis exprimé le 11 juillet 1979 (Commission des Communautés Européennes 1980), le Comité a rapporté que l'avoparcine additionnée à l'alimentation n'est pratiquement pas absorbée par l'appareil digestif chez le rat, le poulet et le porc et que son usage dans l'alimentation du poulet et du porc n'entraîne pas de résidus décelables dans les tissus.

Des études effectuées sur veaux, bouvillons et taureaux dans les conditions d'emploi proposées et à des doses plus élevées ainsi qu'avec le concours de molécules marquées au ¹⁴C conduisent aux mêmes observations.

Chez des veaux de boucherie ayant reçu pendant 10 à 19 semaines une alimentation supplémentée avec des quantités d'avoparcine de 40, 80 et 400 mg/kg d'aliment, aucun résidu décelable par voie microbiologique (limite de détection : 0,20 à 0,25 mg/kg), ni aucune activité antibiotique n'ont été relevés dans les muscles, le foie, les reins ou la graisse sous-cutanée. Les délais de retrait de l'aliment supplémenté avant l'abattage étaient respectivement de 0-1 et 3 jours.

Chez des bouvillons soumis pendant 8 jours consécutifs à l'administration orale d'avoparcine marquée au ^{14}C , à raison de 2 mg/kg de poids corporel, et abattus 2 heures après la dernière administration, la radioactivité administrée a été récupérée quantitativement (88 % dans les fèces, 20 % dans le rumen, 4,5 % dans le contenu de l'appareil digestif, 0,1 % dans l'urine et 0,5 % dans les eaux de lavage des cages de métabolisme). Le sang, le foie, les muscles et les tissus adipeux étaient exempts de résidus radioactifs (limite de détection exprimée en avoparcine : 0,05 mg/kg); les reins en contenaient des traces (0,05 à 0,06 mg/kg).

D'autres études sur bouvillons ayant reçu pendant 56 jours une alimentation contenant 97 mg d'avoparcine/kg et sur taureaux ayant reçu pendant 5 mois une alimentation contenant 200 mg d'avoparcine/kg ont montré que le sang, le foie, les reins, les muscles et les tissus adipeux de ces animaux étaient exempts de résidus décelables soit par voie microbiologique (limite de détection : 0,25 à 0,50 mg/kg selon le substrat), soit par chromatographie en couche mince (limite de détection : 0,1 mg/kg).

Les usages proposés sont donc exempts de risques pour le consommateur puisqu'ils ne donnent lieu à aucun résidu décelable dans les produits comestibles.

3. Les effets microbiologiques de l'addition d'avoparcine aux aliments pour veaux et pour bovins à l'engrais ont fait l'objet de plusieurs expérimentations.

Dans un essai d'une durée de 10 semaines portant sur 4 groupes de 9 veaux dont l'alimentation avait été complétée respectivement avec des doses de 0-40-80 et 400 mg/kg d'aliment, on a observé une réduction sensible des bactéries Gram-positives (entérocoques et lactobacilles) dépendant de la dose, ainsi qu'une faible augmentation,

indépendante de la dose, des bactéries Gram-négatives (E. coli). Les veaux avaient été soumis pendant les 3 jours précédant l'expérience à un régime contenant une combinaison d'antibiotiques. Comme on pouvait s'y attendre, les souches de E. coli isolées au début de l'essai (143 souches) étaient pour la plupart multi-résistantes tandis que celles isolées à l'issue de l'essai (142 souches) indiquaient une réduction sensible du nombre de souches multi-résistantes.

Dans un essai d'une durée de 6 semaines portant notamment sur 2 groupes de 8 bouvillons dont l'alimentation avait été supplémentée respectivement avec des doses d'avoparcine de 0 et 60 mg/kg d'aliment, le nombre de bactéries intestinales (E. coli et entérocoques) ne s'est pas révélé affecté par l'emploi de l'avoparcine. Le spectre des souches résistantes est également resté inchangé pendant toute la durée de l'expérience.

Les effets de l'emploi de l'avoparcine chez les veaux ont également été étudiés sur certaines souches de salmonelles. Dans un essai d'une durée de 6 semaines portant sur 4 groupes de 10 veaux, 2 des groupes furent infectés par S. typhimurium et soumis ensuite à des régimes alimentaires contenant respectivement 0 et 80 mg d'avoparcine/kg d'aliment. Chez les animaux infectés, l'excrétion de S. typhimurium se fit entre le 7^e et le 35^e jour indépendamment de l'administration d'avoparcine. L'additif n'entraîna pas de colonisation par les salmonelles.

Dans un autre essai d'une durée de 6 semaines, 4 groupes de 9 veaux reçurent une alimentation supplémentée respectivement avec des doses de 0-20-40 et 80 mg d'avoparcine/kg d'aliment. A l'issue de l'expérience, 2 animaux étaient morts et 20 des 34 survivants étaient infectés par S. dublin. On n'observa aucune influence de l'avoparcine.

Il ressort de ces études que l'emploi de l'avoparcine comme additif dans l'alimentation des veaux et des bouvillons n'entraîne pas de développement de résistance chez les bactéries intestinales et est sans influence sur les effets de S. typhimurium et de S. dublin sur l'organisme de ces animaux.

4. Chez les veaux préruminants ainsi que chez les bovins à l'engrais, l'avoparcine additionnée à l'alimentation est éliminée par les fèces, pour la majeure partie, en l'état. Dans ce milieu, l'avoparcine se dégrade assez rapidement. Sa durée de demi-vie, basée sur l'activité antibiotique, a été évaluée à 8 à 16 jours aux températures de 28 à 37°C.

L'utilisation pour la fumure de fèces de veaux préruminants ou de bovins à l'engrais contenant de l'avoparcine n'entraîne pas d'effets phytotoxiques apparents ni d'inconvénients pour les organismes aquatiques. L'incorporation au sol, à raison de 22 tonnes/ha, de fèces contenant 15 ou 150 mg d'avoparcine/kg n'affecte pas le processus microbien de la nitrification. A la dose de 150 mg/kg (= 10 fois la quantité excrétée par l'animal après administration de 40 mg/kg d'aliment), on observe même un effet stimulant sur la production des nitrates. La méthanogénèse n'est pas affectée par les fèces de veaux préruminants ou de bovins recevant une alimentation contenant 40 ou 45 mg d'avoparcine/kg.

Ces observations confirment celles qui ont été rapportées pour le porc. Elles permettent de conclure que, dans les conditions d'emploi proposées, l'avoparcine n'exerce pas d'effets préjudiciables à l'environnement.

5. Compte tenu des données disponibles, le Comité est d'avis que, pour des raisons d'efficacité, les teneurs minimale et maximale en avoparcine des aliments d'allaitement pour veaux devraient être ramenées à

20 et 40 mg/kg. En ce qui concerne les aliments complémentaires pour bovins à l'engrais, le Comité est d'avis que les teneurs minimale et maximale proposées (15 et 45 mg/kg, rapportés à l'aliment complet) sont acceptables. Toutefois, pour éviter une utilisation non correcte de l'additif chez les bovins au stade de la rumination, la fixation de ces doses devrait être complétée par la disposition suivante "Pour les bovins au stade de la rumination recevant des aliments complémentaires, la dose maximale dans la ration journalière devra être adaptée de façon à ne pas dépasser 90 mg + 65 mg/100 kg de poids animal".

Dans ces conditions d'emploi, l'addition d'avoparcine aux aliments d'allaitement pour veaux et aux aliments complémentaires pour bovins à l'engrais ne présente de risques ni pour le consommateur, ni pour l'environnement.

REFERENCES

Commission des Communautés Européennes 1980. Rapports du Comité Scientifique de l'Alimentation Animale. Deuxième Série. EUR n° 6918.

Dossiers Cyanamid International Corporation 1981, 1982, 1983.

Gedek B., Wissenschaftliches Gutachten zur Bewertung der Verwendungsfähigkeit von Avoparcin als Wachstumsförderer beim Kalb nach mikrobiologischen Kriterien (nicht veröffentlicht).

Gustafson R.H. et al. Effect of Feeding Avoparcin on the Establishment of Salmonella in Veal Calves Experimentally Infected with Salmonella typhimurium (not published).

Anonymous. Salmonella Field Test-Calves. Roman Hill Farm, Dorset, U.K. (not published).

Eggert R.G. et al. : Effect of Feeding Avoparcin on the Number and Antibacterial Susceptibility of Naturally Occurring Escherichia coli, Enterococci and Salmonella in Cattle (not published).

Smith H.W. and Tucker J.F. (1980). Further observations on the effect of feeding diets containing avoparcin, bacitracin and sodium arsenilate on the colonization of the alimentary tract of poultry by salmonella organisms. J. Hyg., Camb. 84, 137-150.

Reynolds I.P. and Mudd A.J. (1982). Mode of action, residues and safety of avoparcin in ruminants. Pharmacologie et Toxicologie Vétérinaires, INRA Publ. Paris 1982, 219-222.

Communautés européennes — Commission

EUR 8769 — Rapports du Comité scientifique de l'alimentation animale (quatrième série)

Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés européennes

1984 — VI, 129 p. — 21,0 × 29,7 cm

Série : Agriculture

DE, EN, FR, IT

ISBN 92-825-4102-9

N° de catalogue : 

Prix publics au Luxembourg, TVA exclue :

Écu 8,71 BFR 400 FF 60

La quatrième série de rapports du Comité scientifique de l'alimentation animale comporte les avis exprimés par le comité, à la demande de la Commission, sur la sécurité de l'emploi de certains additifs dans l'alimentation animale. Les additifs concernés sont essentiellement des produits destinés à favoriser la croissance chez la volaille, les porcs et les bovins ou à prévenir la coccidiose ou l'histomonose de la volaille ou du lapin. Les avis exprimés sont fondés sur des évaluations des données relatives au métabolisme, aux résidus et aux effets microbiologiques et toxicologiques de ces additifs chez les espèces cibles, qui sont présentées dans les rapports. Les conditions optimales d'emploi de ces produits dans l'alimentation animale sont précisées.

**Salg og abonnement · Verkauf und Abonnement · Πωλήσεις και συνδρομές · Sales and subscriptions
Vente et abonnements · Vendita e abbonamenti · Verkoop en abonnementen**

BELGIQUE / BELGIË

Moniteur belge / Belgisch Staatsblad

Rue de Louvain 40-42 / Leuvensestraat 40-42
1000 Bruxelles / 1000 Brussel
Tél. 512 00 26
CCP/Postrekening 000-2005502-27

Sous-dépôts / Agentschappen:

**Librairie européenne /
Europese Boekhandel**

Rue de la Loi 244 / Wetstraat 244
1040 Bruxelles / 1040 Brussel

CREDOC

Rue de la Montagne 34 / Bergstraat 34
Bte 11 / Bus 11
1000 Bruxelles / 1000 Brussel

DANMARK

Schultz Forlag

Møntergade 21
1116 København K
Tlf: (01) 12 11 95
Girokonto 200 11 95

BR DEUTSCHLAND

Verlag Bundesanzeiger

Breite Straße
Postfach 10 80 06
5000 Köln 1
Tel. (02 21) 20 29-0
Fernschreiber:
ANZEIGER BONN 8 882 595

GREECE

G.C. Eleftheroudakis SA

International Bookstore
4 Nikis Street
Athens (126)
Tel. 322 63 23
Telex 219410 ELEF

Sub-agent for Northern Greece:

Molho's Bookstore

The Business Bookshop
10 Tsimiski Street
Thessaloniki
Tel. 275 271
Telex 412885 LIMO

FRANCE

**Service de vente en France des publications
des Communautés européennes**

Journal officiel

26, rue Desaix
75732 Paris Cedex 15
Tél. (1) 578 61 39

IRELAND

Government Publications Sales Office

Sun Alliance House
Molesworth Street
Dublin 2
Tel. 71 03 09

or by post

Stationery Office

St Martin's House
Waterloo Road
Dublin 4
Tel. 78 96 44

ITALIA

Licosa Spa

Via Lamarmora, 45
Casella postale 552
50 121 Firenze
Tel. 57 97 51
Telex 570466 LICOSA I
CCP 343 509

Subagente:

Libreria scientifica Lucio de Biasio - AEIOU

Via Meravigli, 16
20 123 Milano
Tel. 80 76 79

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

**Office des publications officielles
des Communautés européennes**

5, rue du Commerce
L-2985 Luxembourg
Tél. 49 00 81 - 49 01 91
Télex PUBLOF - Lu 1322
CCP 19190-81
CC bancaire BIL 8-109/6003/300

NEDERLAND

Staatsdrukkerij- en uitgeverijbedrijf

Christoffel Plantijnstraat
Postbus 20014
2500 EA 's-Gravenhage
Tel. (070) 78 99 11

UNITED KINGDOM

HM Stationery Office

HMSO Publications Centre
51 Nine Elms Lane
London SW8 5DR
Tel. 01-211 8595

Sub-agent:

Alan Armstrong & Associates

European Bookshop
London Business School
Sussex Place
London NW1 4SA
Tel. 01-723 3902

ESPAÑA

Mundi-Prensa Libros, S.A.

Castelló 37
Madrid 1
Tel. (91) 275 46 55
Telex 49370-MPLI-E

PORTUGAL

Livraria Bertrand, s.a.r.l.

Rua João de Deus
Venda Nova
Amadora
Tél. 97 45 71
Telex 12709-LITRAN-P

SCHWEIZ / SUISSE / SVIZZERA

FOMA

5, avenue de Longemalle
Case postale 367
CH 1020 Renens - Lausanne
Tél. (021) 35 13 61
Télex 25416

Sous-dépôt:

Librairie Payot

6, rue Grenus
1211 Genève
Tél. 31 89 50
CCP 12-236

UNITED STATES OF AMERICA

**European Community Information
Service**

2100 M Street, NW
Suite 707
Washington, DC 20037
Tel. (202) 862 9500

CANADA

Renouf Publishing Co., Ltd

2182 St Catherine Street West
Montreal
Quebec H3H 1M7
Tel. (514) 937 3519

JAPAN

Kinokuniya Company Ltd

17-7 Shinjuku 3-Chome
Shinjuku-ku
Tokyo 160-91
Tel. (03) 354 0131

AVIS AU LECTEUR

Tous les rapports scientifiques et techniques publiés par la Commission des Communautés européennes sont signalés dans le périodique mensuel « **euro-abstracts** ». Pour souscrire un abonnement (1 an : 2 400 BFR), prière d'écrire à l'adresse ci-dessous.

CDNA08769FRC

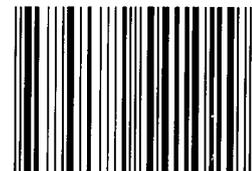
Prix publics au Luxembourg, TVA exclue
Écu 8,71 BFR 400 FF 60



OFFICE DES PUBLICATIONS OFFICIELLES
DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

L — 2985 Luxembourg

ISBN 92-825-4102-9



9 789282 541029