



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 29 octobre 2007

## Appui scientifique et technique de l'Afssa relatif à une extension d'autorisation du monensin de sodium, dans la catégorie des coccidiostatiques, chez le veau jusqu'à 6 mois

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

### Rappel de la saisine :

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 3 octobre 2007 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, d'une demande d'appui scientifique et technique relatif à une extension d'autorisation du monensin de sodium, dans la catégorie des coccidiostatiques, chez le veau jusqu'à 6 mois.

### Contexte :

Le monensin sodium est un additif autorisé en tant que coccidiostatique pour les poulets de chair, les dindes et les poulettes destinées à la ponte.

Une demande d'extension d'autorisation du monensin sodium chez le veau en tant que coccidiostatique a été demandée à la commission européenne par un fabricant de cette molécule. Dans le cadre des extensions d'autorisation des additifs, c'est l'EFSA qui expertise et rend un avis à la Commission européenne. L'avis de l'EFSA sur ce dossier a été rendu le 13 septembre 2006 ; cet avis n'a évalué que les aspects sécurité et efficacité du produit vis à vis de l'animal, de l'homme et de l'environnement.

La Commission européenne a souhaité consulter tous les états membres sur l'effet potentiel « facteur de croissance » du monensin chez le veau. En effet, l'utilisation de cette molécule comme additif « facteur de croissance » pour les bovins a été interdite depuis le 31 décembre 2005.

Après consultation du Comité d'expert spécialisé « alimentation animale », réuni le 23 octobre 2007, l'Afssa fournit des éléments de réponses sur les questions suivantes :

- la coccidiose est-elle un réel problème chez le veau? La coccidiose se limite-t-elle à 6 mois d'âge ou bien retrouve-t-on des coccidies au-delà de 6 mois ?
- le monensin sodium a-t-il un effet "facteur de croissance" chez le veau de 0 à 6 mois ?
- le projet d'annexe au règlement est-il acceptable en ce qui concerne la LMR ?

### Méthode d'expertise :

Le projet d'annexe du règlement d'autorisation, proposée par la commission européenne en conformité avec le règlement (CE) n° 1831/2003, est expertisé au regard de l'effet « facteur de croissance » du monensin sodium.

### Argumentaire :

#### Concernant la coccidiose chez le veau

Sur la base des rapports présents dans le dossier de saisine (rapport du Dr Alzieu de la Commission parasitologie du SNGTV, du Dr Daugschies de l'Institut de Parasitologie de l'Université de Leipzig et du Pr Andrews Vétérinaire consultant), il apparaît que la coccidiose est une maladie parasitaire opportuniste et fréquente chez de nombreuses espèces animales. En recrudescence dans sa forme clinique classique, elle est devenue une composante parasitaire constante (95% des cas sont subcliniques), tant en élevage laitier qu'en élevage

27-31, avenue  
du Général Leclerc  
94701

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

REPUBLIQUE  
FRANÇAISE

allaitant. Dès le début de sa vie, le veau est confronté à de nombreux agents infectieux et parasitaires. Les coccidies du genre *Eimeria* (notamment *E. bovis* et *E. zuernii*, considérées comme les plus pathogènes chez les bovins) peuvent infester les jeunes bovins dès la naissance. En se développant dans l'intestin, elles provoquent des lésions importantes de la muqueuse à l'origine de perturbations de la fonction de digestion et d'absorption, conduisant aussi à des infections bactériennes secondaires (Mundt et Dauschies, 2007). Leur présence au cours du premier mois de vie est fréquente, mais souvent sous-diagnostiquée. La coccidiose provoque des entérites graves ou, plus souvent, des manifestations sub-cliniques : retards de croissance et dégradation de l'indice de consommation.

Chez les bovins, la plupart des cas de coccidiose concerne des animaux de boucherie de moins de 1 an : entre 3 semaines et 6 mois en Europe, plus tardivement en Amérique du Nord et en Australie, l'âge au sevrage étant un facteur clé de la maladie. L'âge auquel sont mis les animaux à la pâture, qui peut varier entre 5 et 16 mois, est aussi un autre facteur déterminant. Si la pression d'infection est élevée jusqu'à l'âge de 15 mois, l'animal adulte, sans laisser apparaître de signes cliniques, peut être atteint de coccidiose et servir ainsi de « réservoir ».

Le sevrage, les conditions d'élevage (pratique de la pâture, âge de mise à la pâture, concentration des animaux..) et climatiques (chaleur humide) sont autant de facteurs favorisant l'expression de la maladie. Le contrôle se fait actuellement par des mesures d'hygiène et de désinfection des bâtiments mais aussi par des traitements médicamenteux aux périodes à risques afin de rompre le cycle parasitaire et ainsi appauvrir le milieu extérieur en parasites (Alzieu et Mage, 2004).

Il est classiquement admis que lorsque le parasite a terminé son cycle de développement et est excrété dans le fumier, l'animal peut guérir spontanément à condition que les dommages causés à l'intestin ne soient pas trop importants.

Une étude effectuée en Bretagne sur génisses laitières âgées de 2 à 30 semaines (Chauvin *et al.*, 2002) montre que 70% des génisses sont positives et 61% des élevages hébergent de 3 à 5 espèces de coccidies. Les niveaux d'excrétion d'oocystes étaient faibles et tous compris entre 0 et 7500, avec *E. Bovis* comme souche principale. Ces données confirment les précédentes études rapportant 94% d'élevages positifs et 60% de veaux laitiers positifs dans une étude effectuée au niveau national sur 338 veaux issus de 66 élevages) (Thiaucourt *et al.*, 1997).

Deux études réalisées sur veaux charolais en étable (Richard *et al.*, 2004) montrent que de façon comparable aux veaux laitiers, la prévalence des coccidies est également importante et varie entre 55 et 77% de veaux positifs, sans forcément présenter de manifestation cliniques d'entérite. Parmi les veaux infectés, 70% sont infectés par au moins 3 espèces de coccidies. Les 3 espèces les plus fréquemment observées sont *E alabamensis*, et *E. ellipssoidalis*, et *E bovis*. Suivant l'étude considérée, 40 à 50% de ces veaux excrètent moins de 100 oocystes, mais de 5 à 23% excrètent plus de 100000 oocystes.

#### Concernant l'effet « facteur de croissance chez le veau »

Le monensin, antibiotique ionophore appartenant au groupe des polyethers carboxyliques, a été interdit en tant qu'additif facteur de croissance dans l'alimentation des bovins en croissance au 31 décembre 2005. Chez les bovins, par la modification de l'écosystème ruminal qu'il provoque, le monensin fait varier les fermentations dans le sens d'une meilleure utilisation de la ration alimentaire, avec comme effets principaux, une élévation de la proportion de propionate dans les produits terminaux de la fermentation des glucides, une réduction de la production de méthane, une diminution de la dégradation des protéines et/ou de la désamination par les microorganismes et, dans certains cas, une réduction du nombre de protozoaires. L'amélioration de l'efficacité alimentaire (consommation alimentaire/gain moyen quotidien) qui en découle est surtout le fait d'une diminution des quantités de ration ingérée sans forcément de modification du gain de poids.

Le rapport de synthèse du Pr Andrews a servi de base pour le recensement des travaux portant sur le traitement de la coccidiose par différents additifs chez le veau. Sur les quatorze publications retenues, seuls les résultats d'essais testant du monensin, seul ou en comparaison avec d'autres molécules (lasalocide, amprolium, décoquinat), et conduits chez des veaux âgés de 0 à 6 mois, ont été examinés. Les caractéristiques expérimentales de ces essais sont

présentées en annexe 1. Parmi ces essais, quatre seulement (Fitzgerald et Mansfield, 1973 ; McDougald, 1978 ; Fitzgerald et Mansfield, 1984 ; Stromberg *et al.*, 1986) présentaient un schéma expérimental comportant deux témoins (un positif et un négatif), condition permettant de faire la part, dans la réponse zootechnique observée, entre ce qui peut relever de l'effet facteur de croissance et de l'effet anticoccidien du monensin. Les principales conclusions de ces essais sont résumées ci-dessous :

1. L'essai de Foreyt *et al.*, (1986) regroupe deux expérimentations : une première pour laquelle deux groupes témoins ont bien été mis en place mais portant uniquement sur l'effet de doses croissantes de lasalocide ; la seconde portant sur la comparaison, à dose identique (33ppm), de lasalocide, décoquinatate et monensin mais ne comportant qu'un seul groupe témoin (veaux inoculés non traités). Les résultats, bien que n'indiquant pas de différence de gain de poids et de taux de conversion chez les trois groupes de veaux traités, restent dans ces conditions difficilement interprétables.
2. Sur les quatre essais faisant état de deux groupes témoins dans le schéma expérimental, un seul essai (Stromberg *et al.*, 1986) ne présente aucun résultat chiffré et un autre essai (Fitzgerald et Mansfield, 1973), plus ancien, ne présente pas d'analyse statistique des données.
3. McDougald (1978) a observé que des veaux recevant 16.5 ou 33ppm de monensin ont des gains de poids supérieurs à celui enregistré chez des animaux témoins inoculés mais restent identiques à celui enregistré chez les veaux témoins non inoculés. Ces résultats sont confirmés par ceux de Fitzgerald et Mansfield (1984) chez des veaux d'âge similaire. La plus forte dose de monensin (30ppm) prévient la chute de consommation alimentaire (observée 15 jours après l'inoculation des veaux) ; les deux autres doses (10 et 20ppm) ne faisant que la limiter. Si le gain de poids des animaux traités par du monensin (aux doses de 20 et 30ppm) est plus élevé que celui des veaux témoins inoculés, il demeure identique à celui enregistré chez des veaux sains. La dose la plus efficace semble se situer entre 20 et 30ppm, sans qu'un effet facteur de croissance ne soit relevé.

L'analyse des données présentées dans le brevet du monensin aux Etats-Unis (NADA 095-735) pour le traitement des coccidies *E. bovis* et *E. zuernii* lors d'infections expérimentales de jeunes veaux de 8 semaines d'âge montre que pour certains essais, un effet facteur de croissance sensu stricto peut être obtenu dès la dose de 20 ppm durant 35 jours de traitement. Bien que ces éléments ne soient pas extrapolables à la situation de la demande (effet préventif du monensin), le doute peut subsister quant à l'absence d'effet « facteur de croissance ».

#### Concernant la limite maximale de résidus

Dans l'espèce bovine, le monensin de sodium, après résorption orale, est intensément métabolisé avant d'être principalement éliminé par voies biliaire et fécale. Dans le foie, les cinq métabolites majeurs, résultant de réactions de déméthylation, de décarboxylation ou d'hydroxylation, représentent 30 % des résidus totaux, et la molécule parentale moins de 10%. Dans les matières fécales, les cinq mêmes métabolites majeurs représentent 67% des résidus totaux et la molécule parentale moins de 10%. Par ailleurs, l'activité biologique de l'un de ces métabolites majeurs ne représente que 5 % de celle de la molécule parentale. Le foie est donc l'organe cible et le monensin de sodium A un résidu marqueur pertinent dès lors que le ratio entre les concentrations en monensin sodium A et celles en résidus totaux est connu.

L'EFSA a proposé, dans son avis du 13 septembre 2006, l'absence de nécessité de fixer des LMR (limites maximales de résidus) pour le monensin chez les veaux en se basant sur une étude de déplétion résiduelle du monensin (Herberg *et al.*, 1978). Cette étude a été réalisée chez des vaches laitières en lactation ayant reçu 0,9 mg de monensin/kg de poids corporel deux fois par jour, pendant 9 jours par voie orale (aliment), les animaux étant abattus 6 heures après la fin de l'administration de monensin. La teneur en résidus, dans ces conditions, conduirait à une exposition théorique du consommateur de 93 % de la DJA (dose journalière admissible). L'EFSA considère que le « scénario du pire cas » est celui de cette étude basée sur la détermination des concentrations résiduelles, 6 heures après la fin de l'administration du

monensin, étant donné la périodicité d'administration du monensin (deux fois par jour) et la lenteur du transit digestif des ruminants par rapport aux monogastriques. Cette opinion de l'EFSA appelle trois réserves principales :

- l'étude n'a dosé les résidus de monensin dans les tissus qu'à un temps unique après la fin de l'administration du monensin ; il ne s'agit donc pas d'une véritable étude de déplétion résiduelle qui impose un minimum de trois temps d'abattage,
- l'exposition théorique du consommateur, 6 heures après la fin de l'administration de monensin chez le veau, est pratiquement à 100 % de la DJA,
- l'absence de fixation de LMR, si tel devait être le cas, vaudrait pour l'espèce bovine et non seulement pour le veau.

L'EMEA (EMEA/CVMP/192126/2007 du 16 mai 2007) a, de son côté, proposé en mai 2007 des LMR pour le monensin dans l'espèce bovine : muscle (2 µg/kg), graisse (10 µg/kg), foie (30 µg/kg), rein (2 µg/kg) et lait (2 µg/kg). Il faut souligner qu'une méthode analytique validée de détermination des résidus de monensin en routine est disponible, sa limite de quantification étant au moins deux fois inférieure à la LMR proposée la plus faible.

Trois DJA ont été déterminées à partir des études pharmacologiques, toxicologiques et microbiologiques :

- une DJA pharmacologique (1,73 g/kg de poids corporel/jour) dérivée d'une DSE (dose sans effet) issue d'un essai de toxicité aiguë cardio-vasculaire chez le chien et affectée d'un facteur de sécurité de 200,
- une DJA toxicologique (7,6 µg/kg de poids corporel/jour) dérivée d'une DSE issue d'un essai de tératogénicité chez le lapin et affectée d'un facteur de sécurité de 100,
- une DJA microbiologique (14,46 µg/ Kg de poids corporel/jour).

A partir de plusieurs études de déplétion résiduelle chez la vache laitière dont une étude récente réalisée chez 16 vaches laitières en lactation ayant reçu 0,45 mg de monensin/kg de poids corporel, deux fois par jour pendant 7 jours par voie orale. Le ratio entre les concentrations en monensin de sodium A et celles en résidus totaux a pu être évalué à 5 % et 2,7 %, respectivement dans les tissus et le lait. Par ailleurs, il a été fait l'hypothèse que les métabolites du monensin ont une activité ionophorétique et microbiologique deux fois moindre que celle du résidu marqueur, ce qui est acceptable à la vue des connaissances disponibles sur le sujet. Dans ces conditions, en prenant en compte les données du « panier de la ménagère » et les LMR proposées, l'exposition théorique du consommateur au monensin peut être estimée à 98 % de la DJA pharmacologique, 43 % de la DJA toxicologique et 12 % de la DJA microbiologique.

### Conclusions et recommandations :

La coccidiose est une maladie parasitaire opportuniste fréquente au cours du premier mois de vie du veau. Il apparaît justifié de se préoccuper de l'effet des coccidies en élevage bovin durant la phase 0-6 mois d'âge. Le dossier présenté, sur la base des études fournies, ne permet pas d'affirmer avec certitude qu'aux doses proposées (30 à 45ppm) dans le projet d'annexe, le monensin ne présente pas un effet facteur de croissance chez le veau de 0 à 6 mois. L'effet du monensin sur des animaux sains (veau de 0 à 6 mois) n'a fait l'objet d'aucune étude.

En ce qui concerne les LMR et en l'état actuel des connaissances et des données disponibles :

- les données scientifiques fournies par l'EFSA ne permettent pas de justifier l'absence de fixation de LMR pour le monensin dans l'espèce bovine,
- les données scientifiques nouvelles dont dispose l'EMEA, notamment en termes de déplétion résiduelle chez la vache laitière et de méthodologie analytique, justifient la fixation des LMR proposées pour le monensin dans les différents tissus des animaux de l'espèce bovine.

Principales références bibliographiques :

Avis du groupe additifs dans l'alimentation animale sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'un produit à base de monensin sodium comme additif cocciostatique pour les veaux et les bovins. Question N° EFSA-Q-2005-168, The EFSA Journal, 2006;387:1-33

Alzieu J.P., Mage C. 2004. Strongyloïdose et coccidiose: dangers et risques chez les jeunes bovines. *Le Point Vétérinaire*, 35 :72-77.

Brevet du monensin sodium (Etats-Unis, NADA 095-735) - disponible sur le site : <http://www.fda.gov/cvm/FOI/575.htm>

Chauvin *et al.*, 2002, Renc Rech Rum. 9 :44

Fitzgerald P.R., Mansfield M.E. 1973. Efficacy of monensin against bovine coccidiosis in young Holstein-Friesian calves. *J. Protozool.*, 20(1):121-126.

Fitzgerald P.R., Mansfield M.E. 1984. Control of bovine coccidiosis with monensin: in non-resistant newborn calves. *Am. J. Vet. Res.*, 45(10):1984-1988.

Foreyt W.J., Rice D.H., Wescott R.B. 1986. Evaluation of lasalocid as a coccidiostat in calves: titration, efficacy, and comparison with monensin and decoquinate. *Am. J. Vet. Res.*, 47(9):2031-2035.

Herberg *et al.*, Journal of Agriculture and Food Chemistry, 1978;26:1087-1090

McDougald L.R. 1978. Monensin for the prevention of coccidiosis in calves. *Am. J. Vet. Res.*, 39(11):1748-1749.

Mundt et Daugschies, Production diseases in farm animals-Epidemiology of production diseases, p90.

Richard *et al.*, 2004 Renc Rech. Rum. 11:351 ; Richard *et al.*, 2006, Renc. Rech. Rum. 13 :441

Stockdale P.H.G., Yates W.D.G. 1978. Resistance to *Eimeria zuernii* produced after chemotherapy of experimental infections in calves. *Vet. Paras.*, 4:209-214.

Stockdale P.H.G., Sheard A., Tiffin G.B. 1982. Resistance to *Eimeria bovis* produced after chemotherapy of experimental infections in calves. *Vet. Paras.*, 9:171-177.

Stromberg B.E., Schlotthauer J.C., Hamann K.J., Saatara Oz H., Bemrick W.J. 1986. Experimental bovine coccidiosis: control with monensin. *Vet. Paras.*, 22:135-140.

Thiaucourt *et al.*, 1997 VII th Intern. Conf. On Coccidiosis, Oxford, 1-5 September

Mots clés : anticoccidien, monensin sodium, veau, bovin, alimentation animale, additif

La Directrice Générale de l'Afssa

Pascale BRIAND

## Annexe 1 : Caractéristiques des essais

Référence	Additif(s) testé(s)	Dose (ppm)	Durée du traitement (jours)	Souche de coccidies infestantes	Charge oocystes sporulés (10 <sup>5</sup> )	Témoin		Nombre de veaux	Age des veaux (sem.)	Paramètres mesurés
						Positif	Négatif			
Fitzgerald et Mansfield (1973)	Monensin	15 60 120	33	<i>E. bovis</i>	5	oui	oui	25	6	Excrétion fécale de sporocystes Gain de poids Consommation alimentaire
Mc Dougald (1978)	Monensin	16.5 33	31	<i>E. bovis</i>	1	oui	oui	32	6	Excrétion fécale de sporocystes Gain de poids Consommation alimentaire
Fitzgerald et Mansfield (1984)	Monensin	11 22 33	35	<i>E. bovis</i> <i>E. zurneii</i>	2.5 2.3	oui	oui	32	7	Excrétion fécale de sporocystes Gain de poids Consommation alimentaire
Stromberg <i>et al.</i> (1986)	Monensin	10 20 30	30	<i>E. bovis</i> <i>E. zurneii</i> <i>E. bovis+</i> <i>zurneii</i>	1.5 2.35 (3+ 5)	oui	oui	32-36	1	Excrétion fécale de sporocystes Gain de poids Consommation alimentaire Consistance des fèces
Stockdale <i>et al.</i> (1978)	Monensin Amprolium	1mg/kg PV* 10mg/kgPV	10	<i>E. zuernii</i>	2.4	non	oui	19	4-6	Excrétion fécale de sporocystes Gain de poids
Stockdale <i>et al.</i> (1982)	Monensin Amprolium	1mg/kg PV* 10mg/kgPV	10	<i>E. bovis</i>	5	non	oui	18	4	Excrétion fécale de sporocystes Gain de poids
Foreyt <i>et al.</i> (1986)	Monensin Lasalocide Décoquinat	33 33 33	46	<i>E. bovis</i> (88%) + <i>E.</i> <i>zuernii</i> (12%)	2.75	non	oui	48	12-13	Excrétion fécale de sporocystes Gain de poids Consommation alimentaire

\*soit 60 ppm (dose calculée à partir des équivalences données par Fitzgerald et Mansfield, 1973)