

Avis
de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
sur un dossier de réévaluation d'un additif de la catégorie des
antibiotiques : monensin sodium pour les bovins à l'engraissement

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 6 février 2001 d'une demande d'avis sur le dossier de réévaluation d'un additif de la catégorie des antibiotiques : monensin sodium pour les bovins à l'engraissement dans le cadre de la procédure d'autorisation des additifs de la directive 70/524/CEE modifiée. Selon l'alinéa 2 de l'article 4 de cette directive, il doit être vérifié que la substance ou préparation répond aux conditions de l'article 3A notamment au regard des lignes directrices fixées par la directive 87/153/CEE.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » le 22 mai 2001, l'Afssa a rendu l'avis suivant :

Section I : Résumé des données du dossier

Considérant que le produit est une préparation contenant du monensin sodium, ionophore composé de 4 facteurs, obtenu par fermentation par une souche *Streptomyces cinnamonensis* ou des mutants ;

Considérant que le produit est commercialisé sous deux formes contenant respectivement 100 g et 200 g de monensin sodium par kilogramme de produit ;

Considérant qu'il est actuellement autorisé, au niveau européen, dans les aliments composés aux bovins à l'engraissement à une concentration comprise entre 10 et 40 mg par kilogramme sans un temps de retrait ;

Section II : Identité, caractéristiques et conditions d'emploi de l'additif – Méthodes de contrôle

Considérant que le monensin sodium est globalement bien défini au plan de ses caractéristiques physiques et chimiques mais que toutefois certaines insuffisances concernant les études de stabilité ont été relevées ;

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

Considérant que vingt et une études expérimentales sont présentées dans le dossier et que bien que non datées, elles semblent être anciennes ; considérant que l'objectif de ces études était de déterminer l'efficacité des différents niveaux d'apport de monensin sodium afin d'établir une fourchette des recommandations des teneurs administrées ;

Considérant que les résultats des essais ont montré une efficacité optimale avec une concentration comprise entre 20 et 40 mg par kilogramme d'aliment composé et que la

recommandation moyenne qui peut être formulée est de 30 mg par kilogramme d'aliment composé ;

Considérant qu'une seule étude a porté sur les caractéristiques des carcasses, qu'aucune modification du pourcentage adipeux n'a été observée, ni de la teneur en protéines, que l'analyse de la production d'acides gras volatils a montré une augmentation d'acide propionique suite à un apport de monensin sodium sans que la somme totale de ces acides gras du rumen ne soit modifiée ;

Considérant que les résultats des études montrent l'efficacité zootechnique du produit mais que les essais ont été conduits sur des animaux en stabulation libre avec exclusivement une alimentation concentrée laissant peu de place à l'herbe contrairement à certains systèmes européens ;

Section IV : Etudes concernant la sécurité d'emploi de l'additif

Etudes sur les espèces cibles

Considérant que quatorze essais ont été menés afin de déterminer la marge de sécurité vis-à-vis de la tolérance des bovins à l'engraissement et d'autres espèces au produit ;

Considérant que cette marge de sécurité est faible et varie selon les conditions et le type d'animaux concernés entre 2,5 et 6 fois la dose recommandée pour les animaux en croissance ;

Considérant que le risque de toxicité semble cependant acceptable dans la mesure où la sous-consommation systématique des aliments supplémentés (qu'il s'agisse des aliments complémentaires ou de la ration complète) limite d'elle-même le risque de toxicité ;

Considérant que la consommation quotidienne de 1 mg/kg de poids vif (PV) de monensin sodium par les bovins à l'engraissement et par jour avec un maximum de 440 mg/j ou d'une ration complète à 40 mg/kg peut être considérée sans risque ;

Considérant que les bovins de race laitière, les ovins et les caprins s'avèrent également sensibles à l'action toxique du monensin sodium sans présenter de bénéfice à son incorporation dans la ration ;

Considérant que l'utilisation du monensin sodium est contre indiquée chez les chevaux, que la dose de 33 mg par kilogramme d'aliment composé affecte de manière limitée leur état de santé, avec pour unique conséquence une baisse transitoire de l'ingéré, mais que des doses plus élevées conduiraient à une détérioration notable de leur état de santé ;

Considérant la sensibilité du lapin au monensin sodium (risque toxique aigu) rapportée à partir d'observations faites sur le terrain par plusieurs auteurs ; considérant l'existence du risque de contamination croisée avec des aliments volailles supplémentés en monensin sodium ;

Considérant que le risque toxique secondaire à une contamination croisée avec des aliments bovins à l'engrais supplémentés en monensin sodium semble très peu élevé pour les espèces porcine et canine ;

Etudes microbiologiques

Considérant que le monensin sodium n'est pas utilisé en médecine humaine ni en thérapeutique vétérinaire et que la formule chimique ne présente aucune similitude avec celles des autres molécules antibiotiques actuellement utilisées ; considérant que son spectre d'activité concerne essentiellement les bactéries Gram-positives, ainsi que *Bacteroides fragilis* ;

Considérant que l'absence d'utilisation de la molécule en thérapeutiques humaine et animale et de résistance croisée avec les autres molécules antibiotiques constituent des éléments de sécurité microbiologique favorables ;

Considérant cependant que les éléments concernant les aspects microbiologiques chez le veau sont fragmentaires et anciens et que la qualité des données et l'absence de données nouvelles chez les bovins adultes conduisent à émettre un avis réservé sur les aspects microbiologiques du produit ;

Etude du métabolisme et des résidus

Considérant que les études ont montré que le produit était absorbé puis métabolisé chez les bovins ; que l'élimination était essentiellement fécale (95 %) et se faisait pour moitié sous la forme de métabolites provenant de l'excrétion biliaire et pour l'autre moitié sous forme de monensin inchangé, le foie étant le tissu-cible ;

Considérant que les résidus consistent essentiellement en de multiples métabolites, le monensin inchangé représentant pour sa part moins de 10 % des résidus hépatiques, que le résidu marqueur (environ 20 %) est un produit de décarboxylation ayant subi une oxydation de l'une des fonctions alcool de la molécule et dont l'activité biologique est nettement inférieure au monensin sodium ; considérant que quels que soient les tissus considérés et la durée de traitement, les niveaux résiduels totaux sont faibles (< 1,5 mg par kilogramme, sans temps de retrait) ;

Etudes sur les animaux de laboratoire

Considérant que l'évaluation de la toxicité du monensin sodium a commencé plusieurs années avant l'entrée en vigueur des règles de Bonnes Pratiques de Laboratoire, mais que les nombreuses études de toxicité expérimentale produites restent recevables et leurs conclusions peuvent être prises en considération ;

Considérant que le monensin sodium, matière active du produit est une substance modérément toxique par voie orale chez la souris, le rat et le lapin, non mutagène, non carcinogène, pour laquelle il est possible de fixer, sur la base des données de toxicité subaiguë chez les rongeurs et le chien et de toxicité chronique chez le chien, une dose maximale sans effet de 1,25 mg/kg/j ; considérant que l'étude du potentiel mutagène est notoirement insuffisante et nécessiterait d'être complétée ;

Evaluation de la sécurité pour le consommateur humain

Considérant que les résultats des études de toxicologie permettent de fixer une dose journalière admissible (DJA) pour l'homme de 0,75 mg/j et que sur la base des consommations standardisées des différents tissus et organes, le consommateur humain ingérerait quotidiennement, sans qu'il soit respecté de temps de retrait, 0,14 mg d'équivalent monensin soit 18,7 % de la DJA ;

Evaluation de la sécurité pour le manipulateur

Considérant qu'une étude réalisée chez le cobaye a montré que le produit n'était ni irritant, ni sensibilisant et qu'il n'y a à craindre compte tenu du panorama toxicologique de la substance aucun effet négatif sur la santé des travailleurs, à condition de respecter strictement les conditions de manipulation du monensin sodium ;

Impact environnemental

Considérant que l'additif est métabolisé, la substance elle-même ne représente que 50 % de la quantité excrétée ;

Considérant que l'additif n'est pas de nature physiologique/naturelle, qu'il n'est pas destiné aux animaux de compagnie ou à l'aquaculture ;

Considérant que la PEC (Concentration Environnementale Prévisible) dans le lisier est supérieure à 100 µg/kg, la PEC dans les sols est supérieure 10 µg/kg, les PEC dans les eaux courantes et dans les eaux profondes sont supérieurs 0,1 µg/kg et que le temps de dégradation 50 estimé dans le lisier serait supérieur à 30 jours, une évaluation de phase IIA est nécessaire ;

Considérant que le produit se dégrade rapidement dans les sols, mais que les métabolites majeurs ne sont pas identifiés ;

Considérant que l'évaluation de phase IIA a montré que le risque pour les organismes aquatiques et terrestres et celui de bio-accumulation étaient faibles, qu'une évaluation de phase IIB n'est pas nécessaire et que le risque écotoxicologique devrait être considéré comme faible,

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

- les éléments scientifiques fournis par le dossier de réévaluation de l'additif de la catégorie des antibiotiques, monensin sodium pour les bovins à l'engraissement, permettent de répondre aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée notamment aux lignes directrices ;
- les points suivants doivent être complétés :

Section II : Identité, caractéristiques et conditions d'emploi de l'additif - Méthodes de contrôle

- Présenter les études relatives à la stabilité et à l'homogénéité des prémélanges,
- Fournir les résultats des contrôles microbiologiques rapportés pour la fabrication les matières premières et les additifs et les spécifications,
- Donner les caractéristiques de la souche de *Streptomyces cinnamonensis* et des mutants,
- Fournir les pages manquantes de la référence 12 du volume 2.

Section IV : Etudes concernant la sécurité d'emploi de l'additif

Etudes sur les espèces cibles

- Réaliser un essai de toxicité chronique sur l'ensemble de la période de croissance du lapereau en post sevrage aux doses de 10 – 30 – 60 et 120 mg par kilogramme d'aliment composé, afin de valider le risque toxicologique réel du monensin sodium chez le lapin.

Etudes microbiologiques

- Fournir des études récentes concernant l'acquisition de résistance chez les bovins, incluant le veau et également sur les effets éventuels du monensin sodium sur l'excrétion salmonellique chez le veau.

Etudes sur les animaux de laboratoire

- Compléter l'étude du potentiel mutagène par un test de mutation chromosomique sur cellules eucaryotes et un test du micronucleus,
- Clarifier les concentrations d'exposition dans les études par inhalation.

Martin HIRSCH