



Maisons-Alfort, le 9 novembre 2007

Avis

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évolution du statut des additifs coccidiostatiques

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Rappel de la saisine :

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 8 juin 2007 par la Direction générale de la santé (DGS), d'une demande d'avis relative à l'évolution du statut des additifs coccidiostatiques.

Contexte :

Les additifs coccidiostatiques relèvent actuellement du règlement (CE) n°1831/2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux. Toute demande d'autorisation d'un additif coccidiostatique se fait actuellement selon les lignes directrices pour l'évaluation des additifs dans les aliments des animaux fixées par la directive 87/153/CEE du 16 février 1987 qui seront bientôt remplacées par les lignes directrices liées au règlement (CE) n°1831/2003, plus complètes en terme d'évaluation des risques de l'utilisation des additifs dans les aliments pour animaux, pour la santé animale, la santé humaine et la protection de l'environnement.

Onze additifs coccidiostatiques sont actuellement autorisés en alimentation animale, dont aucune des molécules n'est utilisée en médecine humaine.

L'expertise de Afssa consiste à apporter :

- des éléments d'éclairage au regard des procédures d'autorisation des additifs et des médicaments sur le plan de la sécurité et de la qualité du produit ;

- des éléments de réponses au regard des possibilités de résistances croisées entre les additifs coccidiostatiques et les molécules utilisées en médecine humaine.

Méthode d'expertise :

Cette demande s'inscrit dans le cadre du règlement européen (CE) n°1831/2003 qui envisage de supprimer les anticoccidiens du champ des additifs pour les basculer vers le médicament vétérinaire.

L'expertise a consisté à identifier des différences d'évaluation entre les additifs coccidiostatiques et les médicaments vétérinaires, sur le champ de la sécurité et de la qualité des produits, en comparant les différentes lignes directrices.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » réuni les 18 septembre et 23 octobre 2007 en conférence téléphonique avec l'Agence nationale du médicament vétérinaire, l'Afssa rend l'avis suivant :

Argumentaire :

Concernant les procédures d'autorisation des additifs et des médicaments

Sur le plan de la sécurité du produit

Le tableau de l'annexe 1 résume, chez les espèces animales productrices de denrées alimentaires destinées à l'homme, les différentes études relatives à la sécurité :

- des additifs coccidiostatiques pour l'alimentation animale, telles qu'elles figurent dans le projet de lignes directrices européennes daté du 30 mai 2007, projet très peu différent dans son contenu de la Directive du Conseil 87/153/CE du 16 février 1987,

- des médicaments vétérinaires, telles qu'elles figurent dans les différentes lignes directrices (citées dans les références bibliographiques)

Les différentes études relatives à la sécurité des additifs coccidiostatiques pour l'alimentation animale et des médicaments vétérinaires chez les espèces animales productrices de denrées alimentaires destinées à l'homme sont comparables en tout point et font référence aux mêmes lignes directrices, celles de l'OCDE.

Les quelques différences figurent en gras dans le tableau en annexe 1. Concernant les études relatives à la résistance, la seule différence réside dans le fait qu'elles figurent dans la partie « sécurité » du dossier des additifs coccidiostatiques pour l'alimentation animale et dans la partie « efficacité » du dossier des médicaments vétérinaires. Concernant les études toxicologiques, quelques différences mineures existent en termes de toxicité aiguë (au moins deux espèces pour les additifs et au moins deux voies d'administration pour les médicaments vétérinaires), de toxicité subchronique (au moins une espèce pour les additifs et au moins deux espèces pour les médicaments vétérinaires) et de génotoxicité (mêmes études *a minima* demandées, les précisions étant de degré différent pour les additifs et les médicaments vétérinaires).

En outre, tous les médicaments vétérinaires font l'objet d'une pharmacovigilance après l'octroi de leur autorisation de mise sur le marché (AMM, ATU, enregistrement ou autorisation d'importation). La pharmacovigilance vétérinaire, structurée dans le cadre communautaire et national, a pour objet la surveillance des effets des médicaments vétérinaires, principalement de leurs effets indésirables chez les animaux et les êtres humains, et l'évaluation scientifique des informations recueillies dans ce but (articles 72 à 79 de la Directive (EC) 2001/82 modifiée). De la même manière, les additifs coccidiostatiques et histomonostatiques doivent faire l'objet d'un plan de surveillance après l'octroi de leur mise sur le marché (article 7(3)(g) du Règlement (CE) N° 1831/2003).

Sur le plan de la qualité du produit

La section II de l'annexe II du projet de lignes directrices européennes précise les données à présenter dans le cadre des demandes d'autorisation des additifs destinés à l'alimentation animale en ce qui concerne l'identité, la caractérisation et les conditions d'emploi de l'additif, les méthodes d'analyses.

Au niveau du code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, ces points sont traités essentiellement dans les articles 12 et 14 du chapitre 1 - Autorisation de mise sur le marché du Titre III - Mise sur le marché, puis dans certaines parties de l'annexe I – Normes et protocoles analytiques, d'innocuité, pré-cliniques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires.

Le tableau en annexe 2 renvoie aux points précis des documents de référence dans lesquels chacun des thèmes est traité.

En ce qui concerne les exigences relatives aux données à fournir dans le cadre d'une demande d'autorisation relativement à l'identité, les caractéristiques, les conditions d'utilisation, ainsi que les méthodes de contrôle, la procédure d'autorisation de mise sur le marché des additifs coccidiostatiques et la procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires sont équivalentes.

Contrairement au médicament vétérinaire pour lequel les matières premières entrant dans sa composition doivent satisfaire aux spécifications de la Pharmacopée, de telles spécifications sont sans objet dans le cas de l'additif, puisque les matières premières entrant dans sa composition ne sont pas tenues d'avoir une qualité pharmaceutique.

Concernant les possibilités de résistances croisées entre additifs coccidiostatiques et molécules utilisées en médecine humaine.

Onze coccidiostatiques sont actuellement autorisés en tant qu'additifs en alimentation animale dans la Communauté européenne. Selon leur origine on distingue deux groupes :

- Les coccidiostatiques d'origine chimique ou « synthétiques » : decoquinat, diclazuril, halofuginone, robenidine ;

- Les coccidiostatiques d'origine biologique ou les ionophores : lasalocide, maduramicine, monensin, narasin, salinomycine, semduramicine.

S'ajoute à cette liste un coccidiostatique qui associe deux molécules de chaque groupe : le narasin et la nicarbazine.

Le tableau de l'annexe 3 résume les effets des coccidiostatiques sur la flore intestinale, en particulier sur la résistance aux antibiotiques.

1- Les coccidiostatiques ionophores

Ce sont tous des polyéthers de l'acide monocarboxylique mais obtenus par la fermentation de microorganismes différents.

Les anticoccidiens ionophores agissent par pénétration dans la membrane des bactéries Gram positif en perturbant le gradient ionique et le stock d'ATP (Callaway *et al.*, 2003).

Il est difficile de déterminer les CMI des ionophores (effet pH, milieu...), mais des souches semblent résistantes aux ionophores sur le terrain (Butaye *et al.*, 2003), (Marounek et Rada, 1995).

Les mécanismes de résistance aux ionophores sont assez peu spécifiques et pourraient jouer sur la résistance vis-à-vis d'autres familles (voire sur l'acquisition d'ADN). Les mécanismes de résistance sont différents en fonction des bactéries :

- Bactéries à Gram négatif : réduction des porines pour empêcher les ionophores d'atteindre la membrane interne, modification des propriétés de la membrane externe
- Bactéries à Gram positif (*Streptococcus*, *Clostridium*) : augmentation des polysaccharides extracellulaires

Les ionophores (lasalocide, salinomycine) inhibent la transformation *in vitro* de *E. coli* et *Salmonella*. Ce mécanisme serait lié à perturbation induite par les ionophores au niveau de la membrane cellulaire ce qui inhiberait le transport de l'ADN (Mathers *et al.*, 2004).

Monensin :

C'est un polyéther de l'acide monocarboxylique produit par *Streptomyces cinnamonensis*. La molécule possède un pouvoir antibactérien vis-à-vis des bactéries Gram-positives. Par contre, les bactéries Gram-négatives sont résistantes, à l'exception de *Bacteroides fragilis*. Des essais de passages en série sur monensin ne montrent pas de modifications des CMI des bactéries testées pour 13 antibiotiques.

Les différents avis concluent que l'utilisation du monensin ne conduit pas au développement de résistance aux antibiotiques communément utilisés en thérapeutique humaine et animale (avis EFSA du 4 mars 2004, du 20 octobre 2005 et du 13 septembre 2006).

Narasin :

Produit par *Streptomyces aureofaciens*, le narasin est aussi un polyéther de l'acide monocarboxylique et il possède une activité antibactérienne dirigée vers les bactéries Gram-positives. Des essais de développement de résistance croisée avec des antibiotiques utilisés en thérapeutique ont été négatifs, ainsi que ceux recherchant un accroissement de l'excrétion salmonellique (avis EFSA du 27 juillet 2004).

Salinomycine :

Produit de fermentation de *Streptomyces albus*, la salinomycine est active sur les bactéries Gram-positives. Des essais *in vitro* et *in vivo* de développement de résistance croisée vis-à-vis des principales familles antibiotiques n'ont pas montré de modifications significatives de sensibilité des bactéries testées (avis EFSA du 30 juin 2004), excepté une augmentation significative de la résistance vis-à-vis de l'érythromycine pour *Entérocooccus faecium*.

Maduramicine :

Le produit commercialisé est un sel d'ammonium d'un polyéther de l'acide monocarboxylique produit par *Actinomadura yumaensis*. Il est autorisé jusqu'au 30 septembre 2009 chez le poulet et jusqu'au 15 décembre 2011 chez la dinde. Aucun avis scientifique récent n'est publié.

Lasalocide :

Classée dans les ionophores divalents, la molécule produite par *Streptomyces lasaliensis* est active comme les autres ionophores sur les bactéries Gram-positives alors que les bactéries Gram-négatives, à l'exception de *Bacteroides fragilis*, sont résistantes. Des essais d'induction de résistance croisée ont été menés chez les entérobactéries mais les résultats obtenus étaient négatifs. Un accroissement de l'excrétion salmonellique a été observé chez le poulet lors de deux essais (avis Afssa 2000 et EFSA du 15 avril 2004).

Semduramicine :

C'est un polyéther ionophore de l'acide monocarboxylique produit par fermentation de *Actinomadura roseorufa*. Les bactéries Gram-négatives représentatives, aérobies ou anaérobies testées ne sont pas affectées par la semduramicine. En revanche, la détermination des CMI pour des souches de bactéries Gram-positives aérobies et anaérobies, d'origines animale et humaine, montre qu'elles sont généralement sensibles. Des essais de résistance croisée avec des molécules antibiotiques majeures utilisées ont été effectués mais aucun résultat significatif montrant le développement de résistances croisées n'a été obtenu. De même, la molécule ne semble pas favoriser l'excrétion salmonellique. Un réexamen du dossier a débuté en 2000 au niveau européen mais aucun avis ne semble avoir été adopté.

2- Les coccidiostatiques synthétiques :**Decoquate :**

La molécule, une 4-hydroxyquinoline, n'a pas d'activité antibactérienne et son usage ne devrait pas sélectionner de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques cliniquement importants ni conduire au développement de résistances croisées (avis EFSA du 3 décembre 2003).

Diclazuril :

La molécule, de la famille des triazinones, n'a pas d'activité antibactérienne. Seule une activité antifongique vis-à-vis de certains champignons, *Candida albicans* et *Trichophyton mentagrophytes*, a été montrée. Les différents avis concluent à l'absence de risques de résistances croisées (avis Afssa du 7 décembre 2004 et EFSA du 13 juin 2007).

Halofuginone :

La molécule, un hydrobromide d'halofuginone, présente une légère activité vis-à-vis de certaines bactéries Gram-positives. Un risque d'augmentation de l'excrétion salmonellique a aussi été observé lors de la réévaluation du dossier mais des informations sur le risque de sélection de bactéries résistantes en sont absentes (avis EFSA du 13 novembre 2003).

Robenidine :

La molécule est un hydrochloride de robenidine (chlorobenzylidene-amino-guanidine). Elle est inactive ou faiblement active sur les bactéries Gram-négatives. Elle présente une plus nette activité sur les cocci Gram-positives et surtout les *Clostridium*. Les essais conduits pour rechercher le risque de sélection de résistance croisée vis-à-vis des antibiotiques majeurs utilisés en thérapeutique humaine ont été trop limités, en nombre de molécules antibiotiques et de souches bactériennes étudiées, pour en tirer des conclusions (avis EFSA du 8 juin 2004).

3- Coccidiostatiques mixtes**Narasin-nicarbazine :**

Le produit autorisé est un mélange à parties égales de narasin, groupe des ionophores (voir ci-dessus) et de nicarbazine, groupe des coccidiostatiques synthétiques (non autorisé isolément aujourd'hui). La nicarbazine est un complexe équimoléculaire d'urée et de diméthylpyrimidine. Il est vraisemblable que les activités antimicrobiennes liées à la présence de narasin se retrouvent dans le mélange. En l'absence d'avis récent sur le produit, il est impossible de se prononcer sur un éventuel effet antibactérien supplémentaire du à la nicarbazine.

Conclusions :

Les différentes études relatives à la sécurité à produire dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché des additifs coccidiostatiques pour l'alimentation animale et des médicaments vétérinaires chez les espèces animales productrices de denrées alimentaires destinées à l'homme sont comparables. Par ailleurs, après l'octroi de leur autorisation de mise sur le marché, les additifs coccidiostatiques et les médicaments vétérinaires doivent faire l'objet d'une surveillance de leurs effets, principalement de leurs effets indésirables.

En ce qui concerne les exigences relatives aux données à fournir dans le cadre d'une demande d'autorisation relativement à l'identité, les caractéristiques, les conditions d'utilisation, ainsi que les méthodes de contrôle, la procédure d'autorisation de mise sur le marché des additifs coccidiostatiques et la procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires sont équivalentes. Contrairement au médicament vétérinaire pour lequel les matières premières entrant dans sa composition doivent satisfaire aux spécifications de la Pharmacopée, il n'existe cependant pas de telles spécifications dans le cas de l'additif, puisque les matières premières entrant dans sa composition ne sont pas tenues d'avoir une qualité pharmaceutique.

Par ailleurs, qu'elles soient produites par voie chimique ou par fermentation microbienne, les différentes molécules coccidiostatiques n'ont aucune similitude avec les molécules antibactériennes appartenant aux familles d'antibiotiques utilisées en thérapeutique humaine et/ou animale. Ceci, quel que soit leur mode d'utilisation, exclut tout risque de sélection directe de résistance à des antibiotiques, notamment majeurs, utilisés chez l'homme.

En ce qui concerne leur propre pouvoir antibactérien, les coccidiostatiques synthétiques en sont dépourvus ou possèdent une faible activité sur les bactéries Gram-positives.

Les coccidiostatiques appartenant à la famille des ionophores, possèdent un pouvoir antibactérien similaire dirigé essentiellement contre les bactéries Gram-positives (et parfois certaines Gram-négatives : *Bacteroides fragilis*). Ceci explique d'ailleurs leur effet régulateur de la microflore digestive des animaux se traduisant par une réduction des désordres intestinaux, dus à des bactéries anaérobies Gram-positives.

Cette propriété antibactérienne des ionophores ne semble cependant pas favoriser la sélection de résistance croisée à d'autres familles d'antibiotiques lorsqu'ils sont utilisés comme additifs, comme l'indiquent les avis formulés lors des réexamens récents des dossiers de plusieurs ionophores.

Mots clés : anticoccidiens, alimentation animale, autorisation, additif, médicament, antibiorésistance

Principales références bibliographiques :

Arrêté ministériel du 5 septembre 1994 (normes et protocoles applicables aux essais), transposition nationale de la directive 2001/82/CE,

CVMP/VICH/486/02 VICH Topic GL 33 Step 7 *Safety Studies for Veterinary Drug Residues in Human Food : General Approach to Testing* (CVMP adopted November 02 - updated June 04),

CVMP/VICH/484/02 VICH Topic GL 31 Step 7 *Safety Studies for Veterinary Drug Residues in Human Food: Repeat Dose (90 days) Toxicity Testing* (CVMP adopted November 02) (updated June 04),

CVMP/VICH/468/03 VICH Topic GL 37 Safety: Repeat-dose (Chronic) Toxicity Testing (CVMP adopted June 04),

CVMP/VICH/525/00 VICH Topic GL22 Step 7- *Safety studies for veterinary drug residues in human food: Reproduction studies*, (updated June 04),

- CVMP/VICH/485/02 VICH Topic GL 32 Step 7 *Safety Studies for Veterinary Drug Residues in Human Food: Developmental Toxicity Testing* (CVMP adopted November 02) (updated June 04),
- CVMP/VICH/526/00 VICH Topic GL23 Step 7 - *Safety studies for veterinary drug residues in human food: Genotoxicity studies* (updated June 04),
- CVMP/VICH/645/01 VICH Topic GL 28 Step 7 Studies to evaluate the safety of residues of Veterinary drugs in human food: Carcinogenicity testing (CVMP re-adopted May 05),
- CVMP/VICH/592/98-FINAL : VICH Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I) « *Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products - Phase I* » et CVMP/VICH/790/03-FINAL. VICH GL38 (Ecotoxicity Phase II) « *Environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products (VMPs) - Phase II* »,
- EMA/CPMP/443/03 *Guideline on User Safety for Pharmaceutical Veterinary Medicinal Products*,
- EMA/CPMP/133/99-FINAL du Volume 7 de La réglementation des médicaments dans l'UE,
- EMA/CPMP/036/95-FINAL « *Note for guidance Approach towards harmonisation of withdrawal periods* » et EMA/CPMP/473/98-FINAL « *Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk* ».
- Directive 87/153/CEE du Conseil du 16 février 1987 portant fixation de lignes directrices pour l'évaluation des additifs dans l'alimentation des animaux .*Journal officiel n° L 064 du 07/03/1987 p. 0019* –
- Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires
- Règlement (EC) No 1831/2003 du Parlement européen et du conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux
- Aarestrup, F. M., Bager, F., Jensen, N. E., Madsen, M., Meyling, A., and Wegener, H. C. (1998). Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark. *Apmis* **106**, 606-22.
- Butaye, P., Devriese, L. A., and Haesebrouck, F. (2000). Incomplete cross resistance against ionophores in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains from pigs and poultry. *Microb Drug Resist* **6**, 59-61.
- Butaye, P., Devriese, L. A., and Haesebrouck, F. (2003). Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Rev* **16**, 175-88.
- Callaway, T. R., Edrington, T. S., Rychlik, J. L., Genovese, K. J., Poole, T. L., Jung, Y. S., Bischoff, K. M., Anderson, R. C., and Nisbet, D. J. (2003). Ionophores: their use as ruminant growth promotants and impact on food safety. *Curr Issues Intest Microbiol* **4**, 43-51.
- Dealy, J., and Moeller, M. W. (1977a). Effect of bambarmycins on *Escherichia coli* and antibiotic resistance in calves. *J Anim Sci* **45**, 1239-42.
- Dealy, J., and Moeller, M. W. (1977b). Influence of bambarmycins on *Salmonella* infection and antibiotic resistance in calves. *J Anim Sci* **44**, 734-8.
- Edrington, T. S., Callaway, T. R., Bischoff, K. M., Genovese, K. J., Elder, R. O., Anderson, R. C., and Nisbet, D. J. (2003). Effect of feeding the ionophores monensin and laidlomycin propionate and the antimicrobial bambarmycin to sheep experimentally infected with *E. coli* O157:H7 and *Salmonella typhimurium*. *J Anim Sci* **81**, 553-60.
- Edrington, T. S., Looper, M. L., Duke, S. E., Callaway, T. R., Genovese, K. J., Anderson, R. C., and Nisbet, D. J. (2006). Effect of ionophore supplementation on the incidence of

- Escherichia coli O157:H7 and Salmonella and antimicrobial susceptibility of fecal coliforms in Stocker cattle. *Foodborne Pathog Dis* **3**, 284-91.
- Ford, A. M., Fagerberg, D. J., Quarles, C. L., George, B. A., and McKinley, G. A. (1981). Influence of salinomycin on incidence, shedding, and antimicrobial resistance of Salmonella typhimurium in experimentally infected broiler chicks. *Poult Sci* **60**, 2441-53.
- George, B. A., Ford, A. M., Fagerberg, D. J., and Quarles, C. L. (1982). Influence of salinomycin on antimicrobial resistance of coliforms and streptococci from broiler chickens. *Poult Sci* **61**, 1842-52.
- Marounek, M., and Rada, V. (1995). Susceptibility of poultry lactobacilli to ionophore antibiotics. *Zentralbl Veterinarmed B* **42**, 193-6.
- Mathers, J. J., Clark, S. R., Hausmann, D., Tillman, P., Benning, V. R., and Gordon, S. K. (2004). Inhibition of resistance plasmid transfer in Escherichia coli by ionophores, chlortetracycline, bacitracin, and ionophore/antimicrobial combinations. *Avian Dis* **48**, 317-23.
- Scalzo, S., Corkill, J. E., Shanks, D. J., Rowan, T. G., Delaval, J., Fleetwood, A., Murphy, M., and Hart, C. A. (2004). Phenotypic and genotypic changes in Salmonella enterica subsp. enterica serotype typhimurium during passage in intestines of broiler chickens fed on diets that included ionophore anticoccidial supplements. *J Clin Microbiol* **42**, 3399-405.
- Sokol, A., and Federic, F. (1975). [Influence of a colicinogenic strain, given perorally, on the occurrence of various plasmids of E. coli in piglets fed by flavomycin (author's transl)]. *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol* **24**, 22-8.
- Watanabe, K., Watanabe, J., Kuramitsu, S., and Maruyama, H. B. (1981). Comparison of the activity of ionophores with other antibacterial agents against anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* **19**, 519-25.

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale BRIAND

Annexe 1

Synthèse comparative des différentes études relatives à la sécurité des additifs coccidiostatiques pour l'alimentation animale et des médicaments vétérinaires chez les espèces animales productrices de denrées alimentaires destinées à l'homme.

	Additifs coccidiostatiques		Médicaments vétérinaires	
Etudes sur les espèces cibles	Essais de tolérance chez les espèces cibles	Evaluation de la toxicité à court terme de l'additif chez les espèces cibles	Essais de tolérance chez les espèces cibles	Evaluation de la toxicité à court terme du médicament chez les espèces cibles
	Etudes microbiennes et interactions biologiques	<p>Détermination de la capacité de l'additif à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - induire une résistance croisée aux antibiotiques - sélectionner des souches bactériennes résistantes dans les conditions de terrain - augmenter les effets des pathogènes opportunistes présents dans le tube digestif - à excréter des micro-organismes zoonotiques 	Résistance	Documentation comparable à celle devant être fournie pour les additifs, à la différence près qu'elle figure dans la partie IV et non dans la partie III du dossier d'AMM
Etudes relatives à la sécurité d'usage pour les consommateurs	Etudes du métabolisme et des résidus	Etudes du métabolisme pour évaluer la résorption, la distribution, les biotransformations et l'excrétion de l'additif chez les espèces cibles	Etudes du métabolisme et des résidus	Etudes du métabolisme pour évaluer la résorption, la distribution, les biotransformations et l'excrétion du médicament chez les espèces cibles
		Etudes des résidus		Etudes des résidus
		Etudes de métabolisme et de disposition		Etudes de métabolisme et de disposition
		Biodisponibilité des résidus		Biodisponibilité des résidus
	Etudes toxicologiques	Etudes de toxicité aiguë par voie orale chez au moins 2 espèces de Mammifères	Etudes toxicologiques	Etudes de toxicité aiguë pour au moins deux voies d'exposition appropriées

Etudes relatives à la sécurité d'usage pour les consommateurs (suite)	Etudes toxicologiques (suite)	Etudes de génotoxicité comprenant au moins une étude d'induction de mutations géniques chez des cellules de bactéries ou de Mammifères, une étude d'induction d'aberrations chromosomiques chez des cellules de Mammifères et une étude <i>in vivo</i> chez une espèce de Mammifères	Etudes toxicologiques (suite)	Etudes de génotoxicité comprenant au moins une étude d'induction de mutations géniques chez des cellules de bactéries, une étude <i>in vitro</i> de mutations chromosomiques chez des cellules de Mammifères et une étude <i>in vivo</i> de mutations chromosomiques utilisant des cellules hématopoïétiques de Rongeurs
		Etude de toxicité subchronique par voie orale sur au moins une espèce de Rongeurs		Etude de toxicité subchronique par voie orale, généralement sur au moins deux espèces dont une espèce de Rongeurs
		Etude de toxicité chronique et de cancérogénicité par voie orale sur au moins une espèce		Etude de toxicité chronique et de cancérogénicité par voie orale sur au moins une espèce
		Etudes de reprotoxicité comprenant au moins une étude de toxicité de la reproduction sur 2 générations sur au moins une espèce et une étude de tératogénicité sur au moins deux espèces		Etudes de reprotoxicité comprenant au moins une étude de toxicité de la reproduction sur 2 générations sur au moins une espèce et une étude de tératogénicité sur au moins deux espèces
		Autres études toxicologiques et pharmacologiques autant que de besoin		Autres études toxicologiques et pharmacologiques autant que de besoin
		Détermination de la NOAEL		Détermination de la NOAEL
	Evaluation de la sécurité du consommateur	Proposition d'une DJA	Evaluation de la sécurité du consommateur	Proposition d'une DJA
		Evaluation de l'exposition du consommateur		Evaluation de l'exposition du consommateur
		Proposition de LMR		Proposition de LMR
		Proposition de temps d'attente		Proposition de temps d'attente

Etudes relatives à la sécurité d'usage pour les utilisateurs et les travailleurs	Evaluation du risque	Etude de toxicité aiguë par inhalation, études d'irritation primaire cutanée et oculaire, étude de sensibilisation cutanée,...	Evaluation du risque	Etude de toxicité aiguë par inhalation, études d'irritation primaire cutanée et oculaire, étude de sensibilisation cutanée, ... selon les cas
	Gestion du risque	Mesures de précaution, phrases de risque, ...	Gestion du risque	Mesures de précaution, phrases de risque, ...
Etudes relatives à la sécurité d'usage pour l'environnement	Etudes de Phase I	Essentiellement détermination de PEC	Etudes de Phase I	Essentiellement détermination de PEC
	Etudes de Phase IIA et IIB	Etudes relatives au devenir et aux effets de l'additif dans l'environnement avec détermination de rapports PEC/PNEC	Etudes de Phase IIA et IIB	Etudes relatives au devenir et aux effets du médicament dans l'environnement avec détermination de rapports PEC/PNEC

Annexe 2

Comparaison des procédures d'évaluation des additifs et des médicaments vétérinaires pour sur le plan de la qualité du produit

	Lignes directrices Additifs	Code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires
1) – Identité :		Titre III Chapitre 1 Article 12 paragraphe 3 et article 14
- Nom	Annexe II Section II point 2.1.1	Annexe I titre 1 ^{er} 1 ^{ère} partie point A et C-1.2
- Composition qualitative et quantitative	Annexe II Section II point 2.1.3	Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie points A, B, C, E et F
- Pureté	Annexe II Section II point 2.1.4	Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie points C et F
- Etat physique du produit	Annexe II Section II point 2.1.5	Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie point C- 1.3
2)- Caractérisation :		Titre III Chapitre 1 Article 12 paragraphe 3 et article 14
- Description	Annexe II Section II point 2.2.1	Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie points A et C
- Propriétés significatives	Annexe II Section II point 2.2.2	et 3 ^{ème} partie point A chapitre II b) Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie points C–1.3 et D
3)- Procédé de fabrication	Annexe II Section II point 2.3	Titre III Chapitre 1 Article 12 paragraphe 3 Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie points B, E et F
4)- Propriétés physicochimiques et technologiques		Titre III Chapitre 1 Article 12 paragraphe 3 et article 14
- Stabilité		
- Homogénéité		
- Autres caractéristiques	Annexe II Section II point 2.4.1	Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie points F-1.2 et G
- Incompatibilités physico-chimiques ou interactions	Annexe II Section II point 2.4.2	Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie point F
	Annexe II Section II point 2.4.3	Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie point C
	Annexe II Section II point 2.4.4	Titre III Chapitre 1 Article 14
5)- Conditions d'utilisation		
6)- Méthodes d'analyses, échantillons de référence	Annexe II Section II point 2.5.	Titre III Chapitre 1 Article 12 paragraphe 3
	Annexe II Section II point 2.6	Titre III Chapitre 1 Article 12 paragraphe 3 Titre III Chapitre 3 Articles 23 et 27 Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie (introduction) Annexe I titre 1 ^{er} 2 ^{ème} partie points C et F Annexe I 3 ^{ème} partie point B chapitre I point 3

Annexe 3

Effets des coccidiostatiques sur flore intestinale, en particulier sur la résistance aux antibiotiques.

Coccidiostatique	Effets	référence
Monensin	pas d'effet sur la colonisation par Salmonella chez poulet	(Butaye <i>et al.</i> , 2003)
Monensin	Pas d'effet sur la résistance des coliformes et streptocoques	(Butaye <i>et al.</i> , 2003)
Monensin	inhibe les <i>Clostridium</i> (prévention entérite nécrotique	(Butaye <i>et al.</i> , 2003)
Monensin	Bovins : <i>E. coli</i> : pas d'effet sur la résistance	EFSA 2006
Monensin	<u>Poulets</u> : <i>Enterococcus</i> : augmentation des CMI de la pénicilline , tendance à l'augmentation des CMI ampicilline ; <i>E. coli</i> : tendance à l'augmentation CMI ampicilline et gentamicine <u>Dindes</u> : <i>Enterococcus</i> : augmentation des CMI de la pénicilline , diminution des CMI gentamicine et enrofloxacin ; <i>E. coli</i> : tendance à réduire CMI enrofloxacin	EFSA 2005
Narasin	prévention et traitement <i>Clostridium perfringens</i> poulet	(Butaye <i>et al.</i> , 2003)
Salinomycine	réduit présence de <i>Lawsonia intracellularis</i> chez le cochon	(Butaye <i>et al.</i> , 2003)

Salinomycine	Chez le poulet <i>E. coli</i> : réduction résistance sulfamides, augmente (peu) résistance streptomycine, ampicilline, carbénicilline, céphalotine ; plus de souches multirésistantes « <u>Streptocoques</u> » (non identifiés, ce qui peut jouer sur la résistance observée) : moins souvent isolés dans le lot traité salinomycine (70% vs 93%) diminution résistance lincomycine, Diminution des CMI streptomycine Pas de résistance des streptocoques à la salinomycine	(George <i>et al.</i> , 1982)
Salinomycine	Poulets : infection expérimentale : Lot salinomycine. : souches de <i>Salmonella</i> plus sensibles à tetracycline, amikacine, carbénicilline, gentamicine, cephalotine : salinomycine semble empêcher l'acquisition de résistances	(Ford <i>et al.</i> , 1981)
Salinomycine	Poulets : <i>E. faecium</i> : souches plus fréquemment résistantes à l'érythromycine et la tylosine	EFSA 2004
Ionophore (lasalocid)	Chez le bovin : Pas d'effet sur antibiorésistance des <i>E. coli</i> fécaux	(Edrington <i>et al.</i> , 2006)
Ionophore (monensin, salinomycine, semduramicine)	Chez le poulet : pas de modification de l'antibiorésistance de la souche de <i>Salmonella</i>	(Scalzo <i>et al.</i> , 2004)
lasalocid	Chez le poulet : <i>E. coli</i> : augmentation résistance streptomycine, mais tendance générale à baisse résistance pour <i>Enterococcus</i> , <i>Salmonella</i>	EFSA 2004