

# Renouveau dans l'étude des antibiotiques et des autres substances ajoutées aux aliments des animaux : les problèmes du métabolisme - la toxicité de relais

Autor(en): **Ferrando, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **112 (1970)**

Heft 4

PDF erstellt am: **20.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-590087>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Renouveau dans l'étude des antibiotiques et des autres substances ajoutées aux aliments des animaux. Les problèmes du métabolisme – la toxicité de relais

Par R. Ferrando<sup>1</sup>

Des faits nouveaux surviennent sans cesse. Ils obligent à considérer le problème des antibiotiques et, plus généralement des additifs, en alimentation animale de façons différentes aussi bien dans le cadre de la zootechnie que dans celui des répercussions qu'un tel usage est susceptible d'avoir sur la santé publique. Ils nécessitent également d'étudier la façon dont il convient de conduire l'expertise d'une substance donnée avant d'en autoriser l'emploi dans les aliments des animaux. On peut regretter que le débat se soit parfois passionné. S'agissant des partisans ou des détracteurs d'une méthode que les progrès de l'élevage et son industrialisation rendent obligatoire, on doit reconnaître que, de part et d'autre, les jugements ont pu manquer de sérénité, cette qualité sans laquelle il n'existe pas d'objectivité. Les hypothèses ne valent que pour orienter les recherches ou coordonner des observations précises. Est-il possible d'apporter, dans le domaine qui nous préoccupe, de telles observations?

En particulier peut-on faire le partage entre les conséquences de l'usage thérapeutique des antibiotiques et des autres médicaments, que cette thérapeutique soit humaine ou vétérinaire, et les répercussions de l'emploi de ces substances en alimentation animale?

N'a-t-on pas souvent confondu les résidus certains, présents dans le lait ou la viande à la suite d'interventions thérapeutiques, avec ceux inexistantes ou négligeables dus aux régimes antibiosupplémentés?

L'absence d'une réglementation de la pharmacie vétérinaire rend, en effet, la présence de ces résidus de plus en plus probable, de taux variés et conséquents alors que, par contraste, l'existence d'une législation sévère en matière d'alimentation animale ne fait point redouter la présence de tels résidus chez les animaux ayant consommé des régimes contenant les doses infimes – 5 à 20 ppm – des quelques substances auxiliaires que la loi autorise après une enquête très poussée.

La réalité de cette confusion nous est presque toujours apparue évidente à la lecture de rapports rédigés par des médecins sur cette question. Le problème à résoudre est pourtant totalement différent selon qu'il s'agit de

<sup>1</sup> Ecole Nationale Vétérinaire, 94-Alfort (France).

thérapeutique vétérinaire ou d'adjuvants ajoutés à doses infimes dans la ration habituelle des animaux.

Dans le premier cas l'absence d'une réglementation de la pharmacie vétérinaire dans de nombreux pays représente un grave danger pour la santé publique. Nous ne nous laisserons jamais d'attirer obstinément l'attention sur ce fait.

Dans le second cas, une stricte réglementation existe. Elle est rigoureusement observée. L'usage des adjuvants demeure, en effet, indispensable au développement des méthodes d'élevage industriel tant que le milieu n'a pas fait l'objet d'études et d'adaptations qui, déjà entreprises, permettront sans doute dans les prochaines années de remplacer la plupart des adjuvants sinon tous par l'aménagement des locaux.

Si l'expertise suivie pour autoriser de nouveaux produits demeure sévère, elle demande encore quelques adaptations pour devenir plus rapide et mieux conforme aux buts recherchés tout en demeurant aussi, voire plus, efficace. C'est sur de nouvelles modalités de l'expertise, modalités actuellement en cours d'examen dans notre laboratoire, en collaboration avec R. Truhaut, que nous souhaiterions attirer l'attention. Pour y parvenir nous donnerons d'abord deux exemples montrant la complexité présentée par le métabolisme de certains additifs et les difficultés d'expérimentation suscitées par cette complexité. Nous verrons alors comment les études déjà entreprises seraient susceptibles d'orienter la partie la plus essentielle de l'expertise, celle de la recherche de la nature et de la toxicité des résidus, vers de nouvelles voies d'études s'inspirant à la fois des nécessités sanitaires et économiques.

Nous envisagerons ainsi les points suivants :

I. La complexité du métabolisme de quelques additifs.

II. Principes nouveaux et voies originales tenant compte de cette complexité tout en simplifiant l'expertise.

III. Conclusions.

### **I. La complexité du métabolisme de quelques additifs**

Dans une publication antérieure (1968) nous avons lié l'examen de cette question à celui de l'absorption intestinale des antibiotiques. En effet quand il n'y a pas absorption intestinale, quand l'additif, antibiotique ou autre type de médicament, se retrouve intégralement inchangé dans les fèces ou les urines et les fèces, l'étude du métabolisme importe moins. Malheureusement seules la Streptomycine, la Bacitracine<sup>1</sup>, la Framycétine, la Néomycine, la Flavomycine et la Virginiamycine ne sont pas ou sont faiblement absorbées. Encore faut-il, sans doute, en ce qui concerne la Virginiamycine, considérer à nouveau la question depuis la publication de Van Dijk et Van Braekel. L'absorption a lieu pour d'autres produits et le métabolisme qui lui succède est parfois complexe. Nous donnerons deux exemples : celui d'un antibiotique, la Spiramycine et celui d'une substance

<sup>1</sup> A l'exception de très fortes doses.

à activité analogue dérivée de la Quinoléine di-N-oxyde, le Carbadox qui a donné expérimentalement sur la croissance des porcs et des veaux de bons résultats (Ferrando et Raynaud, 1969).

#### *La Spiramycine*

Cet antibiotique<sup>1</sup> est un mélange de trois bases dénommées Spiramycine I, II et III dont les formules brutes respectives sont les suivantes :

Spiramycine I	$C_{45} H_{76} O_{15} N_2$	— R = H	PM = 885,07
Spiramycine II	$C_{47} H_{78} O_{16} N_2$	— R = — COCH <sub>3</sub>	PM = 927,11
Spiramycine III	$C_{48} H_{80} O_{16} N_2$	— R = CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	PM = 941,13

L'antibiotique est facilement absorbé au niveau de l'intestin comme cela est apparu au cours d'expériences effectuées sur le lapin et sur le chien. L'élimination fécale de la Spiramycine mesurée sur six lapins est très faible dans la plupart des cas. Quatre sujets sur six n'éliminèrent rien dans leurs selles en 24 heures. Les deux derniers ne commencèrent à éliminer l'antibiotique qu'au bout de trois jours. Les taux de Spiramycine variaient de 0,80 à 0,10 mg. Par contre l'élimination urinaire est rapide. Pour des doses de 200 mg/kg vif données « per os » on retrouve après trois heures 554 µg/ml dans les urines.

Dans le sang de chiens recevant « per os » des doses de 200 mg/kg la concentration varie de 15 µg/ml après 1 h ; 6,6 µg/ml après 5 h et 4,5 µg/ml après 24 h. Dans les urines du chien la concentration est de 800 µg/ml, 3 h après l'administration de la Spiramycine. L'élimination urinaire est donc rapide chez le chien comme chez le lapin.

Dans les matières fécales le poids de Spiramycine éliminé en quatre jours par le chien est :

Pour une dose de 950 mg . . . .	de 18,4 mg
Pour une dose de 710 mg . . . .	de 62,3 mg
Pour une dose de 740 mg . . . .	de 2,3 mg
Pour une dose de 830 mg . . . .	de 27,6 mg

Chez le chien l'administration de Spiramycine n'entraîne aucun changement dans le taux d'urée sanguine, celui de la phosphatase alcaline et celui des transaminases (sérum glutamique pyruvique-sérum glutamique oxalacétique).

L'absorption se produisant au niveau de l'intestin incite à supposer qu'il existe un métabolisme de l'antibiotique. Des recherches étaient indispensables pour élucider ce métabolisme. Les essais ont été effectués par G. Jolles et B. Terlain (cf. note plus haut).

L'administration de Spiramycine III à des poulets, en utilisant des taux assez élevés de l'antibiotique (500 mg/kg d'aliment), permet de détecter les métabolites dans divers organes :

#### *Muscle :*

Spiramycine III	moins de 0,15 ppm
Néo-Spiramycine III	moins de 0,15 ppm
Mycarose	moins de 0,6 ppm
(cf. formules la fig. 1)	

#### *Foie :*

Spiramycine III	environ 200 ppm
Néo-Spiramycine III	environ 75 ppm
Mycarose	1 à 2 ppm
Mycaminose	traces

<sup>1</sup> D'après des documents de la Sté des Usines Chimiques RHONE-POULENC et les travaux de Jolles et Terlain. Nous les remercions de nous avoir permis de les utiliser pour cette publication.



On trouve également dans le foie d'autres substances polaires absentes dans les organes des animaux témoins.

*Reins:*

Spiramycine III	environ 20 ppm
Néo-Spiramycine III	environ 15 ppm
Mycarose	0,5 à 1,5 ppm

La Forocidine C, l'Isomycamine et la Mycaminose n'ont pu être décelées. On observe dans le rein comme dans le foie la présence de substances polaires non détectées chez les témoins.

Dans les foies de poulets recevant de 10 à 100 mg par g d'émulsion de Spiramycine par kilo d'aliment respectivement pendant 55 et 61 jours, on dose:

Taux d'antibiotique dans l'aliment	Spiramycine	Néo-Spiramycine
	dans le foie	
100 mg/kg	1,3 ppm	0,8 à 1 ppm
10 mg/kg	environ 0,12 ppm	environ 0,075 ppm

En raisonnant par analogie, on peut penser à la présence de mycarose. On observe également deux substances polaires non identifiées qui présentent une action antibiotique à l'égard de *B. subtilis*.

Les composés polaires non identifiés seraient, d'après Jolles et Terlain, des

Extraits examinés	Dose de traitement des poulets (g/Tonne aliment)	Teneur en Spiramycine	Teneur en Néo-Spiramycine	Présence de métabolites biologiquement actifs non identifiés
Foies crus	100	1-1,3 ppm	0,8 à 1 ppm	2 métabolites polaires
Foies cuits	100	0,8-1 ppm	env. 0,6 ppm	2 métabolites polaires
Foies crus	10	env. 0,12 ppm	env. 0,075 ppm	2 métabolites polaires
Foies cuits	10	env. 0,07 ppm	env. 0,05 ppm	2 métabolites polaires
Muscles crus	100	0,01-0,015 ppm	traces inf. à 0,01 ppm	0
Muscles cuits	100	traces inf. à 0,01 ppm	traces inf. à 0,01 ppm	0
Muscles crus	10	traces très inf. à 0,01 ppm	non décelable	0
Muscles cuits	10	non décelable	non décelable	0
Reins crus	100	0,12 ppm	0,1 ppm	2 métabolites polaires
Reins cuits	100	0,05-0,06 ppm	env. 0,02 ppm	1 métabolite polaire
Reins crus	10	env. 0,02 ppm	0,01 à 0,02 ppm	0
Reins cuits	10	inf. à 0,02 ppm	non décelable	0

Tableau 1 Résidus de Spiramycine et de ses métabolites rapportés au poids d'organe frais chez le poulet. D'après Jolles et Terlain.

substances résultant de conjugaisons, glycuero et sulfoconjugaison, ou de déméthylation, ce qui s'explique quand on considère la structure de ces diverses molécules.

Jolles et Terlain soulignent l'existence d'une analogie très étroite entre les métabolites trouvés dans les divers organes. Les différences sont essentiellement quantitatives. Le foie est, comme cela se passe généralement l'organe le plus riche, constituant ainsi un site d'élection pour l'étude des métabolites. Il est également évident qu'aux faibles doses autorisées, les muscles sont pratiquement exempts de métabolites. On a démontré qu'il en était de même pour le rein.

L'étude de la Néo-Spiramycine a été entreprise chez la souris. La DL 50 est de 1,8 g/kilo en injection sous-cutanée.

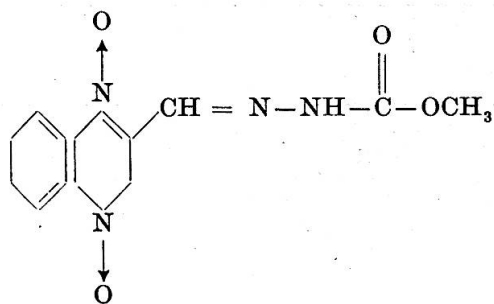
Tout en constatant la complexité du métabolisme de la Spiramycine, on peut également admettre, que, pour les faibles doses d'utilisation admises, le problème de l'étude est simplifié. En effet les métabolites susceptibles de laisser des résidus n'existent pas ou presque pas dans les muscles et les reins (Tableau 1).

Si les métabolites avaient représentés un taux important, il eut été nécessaire d'examiner la toxicité à long terme de chacun d'entre eux après en avoir réalisé la synthèse. Il eut même fallu examiner le comportement de leur mélange. On pressent la complexité et la durée d'une telle étude!

On sait à quelles difficultés on se heurte pour localiser les drogues et leurs métabolites. L'expérimentateur n'a pas toujours la chance, comme dans le cas de la Spiramycine, de pouvoir déterminer d'emblée la nature de ces métabolites. Il s'agit là de problèmes pour lesquels on commence tout juste à entrevoir des solutions (Glasson). Un autre exemple nous le prouvera.

#### *Le Carbadox*

Cette substance, bien qu'elle possède en alimentation animale, chez le porc et chez le veau, tous les avantages des antibiotiques n'appartient pas à cette catégorie. Il s'agit, en effet, d'une substance chimiothérapique de synthèse et, plus spécialement, de l'ester méthylé N, N' dioxyde de l'acide 3-(2 quinoxalinyll-méthylène) carbazique - C<sub>11</sub> H<sub>10</sub> N<sub>4</sub> O<sub>4</sub> dont la formule développée est la suivante<sup>1</sup>.



Chez le porc au cours du bilan on ne retrouve plus le produit dans les fèces et les urines mais un certain nombre de métabolites plus ou moins bien définis.

Chez le porc - lorsque le Carbadox a été utilisé à dose très forte (200 ppm) dans l'aliment - les résidus obtenus sans période de retrait sont 0,3 ppm dans le muscle frais, 0,6-0,7 ppm dans le foie frais.

<sup>1</sup> D'après les documents de la Société Chas Pfizer que nous remercions vivement.

Selon l'avis de Frazer, « d'un point de vue toxicologique l'intérêt cesse habituellement pour des concentrations se situant entre 1,0 et 0,1 ppm. Il y a seulement, ajoute encore Frazer, quelques substances exceptionnelles qui produisent des effets toxiques à de si basses concentrations. »

Bien que situé dans la « fourchette » des taux indiqués par Frazer, et bien que les chiffres de résidus aient été obtenus pour des doses de 20 fois supérieures aux doses préconisées pour la supplémentation, et ceci sans période de retrait ni de jeûne, il convient d'être prudent vis-à-vis de ces éventuelles substances. Comment donc tourner la difficulté tout en conservant le maximum de garanties vis-à-vis du consommateur ?

On peut appliquer une nouvelle méthode beaucoup plus globale dont nous allons maintenant présenter le principe et donner un exemple d'application.

## II. Principes nouveaux et voies originales susceptibles de simplifier l'expertise

Nous avons vu combien peut être complexe le métabolisme d'un médicament.

Certes il convient, ne serait-ce qu'au point de vue fondamental, de finir par en connaître tous les secrets c'est-à-dire les voies métaboliques. Une telle étude risque d'être longue. Elle peut ainsi retarder l'utilisation d'une substance intéressante, ou même, par ses incidences économiques, d'en écarter l'emploi.

Il importe de considérer qu'un additif, s'il agit directement sur l'animal d'élevage qui l'absorbe avec sa ration, n'influencera qu'indirectement le consommateur par l'intermédiaire des produits alimentaires préparés pour l'Homme à partir de l'animal considéré.

Le protocole de contrôle doit admettre qu'en cas d'adjonction d'un agent chimique à l'alimentation des animaux, ces derniers servent de filtres, de « tampons » ou de transformateurs entre l'additif et le consommateur humain. On est donc amené à évaluer non plus une toxicité directe mais une *toxicité de relais*.

Ou bien la substance provoque déjà des effets néfastes sur l'animal d'élevage et entraîne son rejet; ou bien tout se déroule parfaitement. Les conséquences zootechniques sont conformes aux actions recherchées<sup>1</sup>. Dans ce cas, plusieurs possibilités sont à considérer en fonction de la quantité et de la qualité des résidus. Nous examinerons ces possibilités en nous inspirant d'une étude que nous fîmes en collaboration avec R. Truhaut vers 1967. Dès 1962 nous avons déjà, personnellement, adopté la méthode d'étude de la toxicité de relais lors de l'expertise du  $\beta$  apo 8' caroténal.

Le premier stade de l'évaluation toxicologique d'un additif aux aliments des animaux apparaît bien comme une recherche quantitative et qualitative des résidus auxquels cet additif peut donner naissance et qui sont susceptibles de demeurer dans les produits d'origine animale destinés à l'alimentation de l'homme.

<sup>1</sup> Nous n'envisageons pas ici l'expertise zootechnique. Il est admis qu'un additif doit favoriser les productions animales sans nuire à court ou long terme aux animaux et aux consommateurs.



Il est bien entendu indispensable de disposer à cet effet de méthodes analytiques valables, ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes pour permettre d'établir un *bilan précis* en ce qui concerne le devenir de la substance consécutivement à son absorption. Il est bien évident qu'aucun problème ne se pose si la preuve est apportée que la totalité de la substance est éliminée.

Tel fut par exemple le cas pour l'antibiotique 11 837 RP des Usines Chimiques *Rhone poulenc*. Nous avons constaté, après une préparation de dix jours suivis de cinq jours de bilans effectués sur quatre lots de trois poulets âgés de huit semaines, que l'élimination était pour ainsi dire totale (Tableau 2).

Tableau 2 Bilan, sur cinq jours et sur des lots de trois poulets âgés de huit semaines, de l'antibiotique 11 837 RP.

Lot témoin	= 0
Lot B	= moyenne de 137 $\mu\text{g}$ excrétés pour 175 $\mu\text{g}$ ingérés
Lot C	= moyenne de 329 $\mu\text{g}$ excrétés pour 355 $\mu\text{g}$ ingérés
Lot D	= moyenne de 697 $\mu\text{g}$ excrétés pour 692 $\mu\text{g}$ ingérés

Ce travail est en cours de publication.

En ce qui concerne le Carbadox, nous avons déjà noté que le bilan n'avait pas été favorable. On ne retrouve pas la totalité du produit dans les urines et les fèces. Seuls sont présents quelques métabolites.

Il importe alors de rechercher la nature des résidus, leurs quantités et leurs lieux d'accumulation en accordant le maximum d'attention à ce qui est le plus habituellement consommé ou aux organes susceptibles d'emmagasiner les plus fortes quantités de l'additif et (ou) de ses métabolites, le foie par exemple.

Deux alternatives sont à considérer :

1. L'agent chimique persiste sous sa forme initiale.
2. L'agent chimique a subi des transformations métaboliques.

### 1. L'agent chimique persiste sous sa forme initiale

Il s'agit de prouver que la *dose résiduelle maximale* susceptible d'être consommée par l'Homme de façon répétée au cours d'une longue période, voire même sa vie durant, n'est pas capable d'entraîner des effets pathologiques.

L'évaluation des risques de toxicité devra en principe s'effectuer selon les mêmes critères que ceux admis pour les additifs en général, c'est-à-dire qu'elle tendra à fixer, selon le souhait de Truhaut, une *dose journalière acceptable* comportant la prise en considération d'un *facteur de sécurité*. Les

études de toxicologie à long terme effectuées sur la substance en cause avant toute expérimentation zootechnique vont aider considérablement à fixer cette dose journalière acceptable. Il s'agit alors d'une confrontation des résultats de ces examens et du chiffre des résidus compte tenu du facteur de sécurité<sup>1</sup>.

Les exigences seront, à cet égard, d'autant plus sévères que la dose de résidus sera plus élevée et que le *panorama chimique* de la substance considérée pourra donner lieu à une suspicion quelconque.

On pourra également exiger que la distribution de l'aliment supplémenté par la dite substance soit suspendue quelques jours avant l'abattage. Il est cependant difficile dans la pratique de vérifier si cette règle est vraiment observée.

## 2. *L'agent chimique a subi des transformations métaboliques*

L'établissement du bilan d'élimination conserve toujours toute son importance. En effet, ce n'est que si les métabolites sont retenus en proportion non négligeable dans les produits animaux consommables par l'Homme qu'il est impératif de se préoccuper de leur évaluation toxicologique. Il peut en effet exister un bilan défavorable et une absence de résidus analytiquement conformes à l'additif étudié.

On ne peut envisager, pour des raisons pratiques, l'évaluation toxicologique de chacun des produits de transformation métabolique qui peuvent être nombreux. Pour y parvenir il est indispensable d'utiliser conjointement les possibilités de la synthèse organique et les ressources de la biochimie, Sciences difficiles, délicates et, par conséquent, coûteuses. Nous possédons un certain nombre de données sur la succession des phénomènes métaboliques auxquels peut être soumise une substance étrangère introduite d'abord dans l'organisme puis rapidement transformée par lui et pouvant alors modifier divers équilibres biochimiques mais un grand nombre d'étapes nous échappe. Il est rare que toutes ces étapes puissent être suivies et examinées en détail. Si nous avons pu en constater la possibilité dans le cas de la Spiramycine, il n'en est pas toujours ainsi. Pourquoi cela se passerait-il pour les médicaments puisque nous n'avons pas encore atteint cette perfection pour les métabolites habituels de l'organisme?

Lowy a fort bien schématisé le problème qui est posé: « Que fait la cellule du composé considéré? Que fait-il, lui, à la cellule? » Comment examiner cette question dans le détail? La figure 3 fait apparaître toute la complexité des problèmes à résoudre pour une substance donnée S.

Si l'on désire absolument tenter d'aboutir, l'expérimentation devra reposer sur un nombre et une variété considérables de disciplines et de

<sup>1</sup> Venchikow (1960) estime justement que la toxicité d'une substance donnée peut être reliée au rapport existant entre la dose bénéfique et la dose toxique. Pour des corps simples présents à l'état naturel ce rapport est parfois de 1:10 et même inférieur.

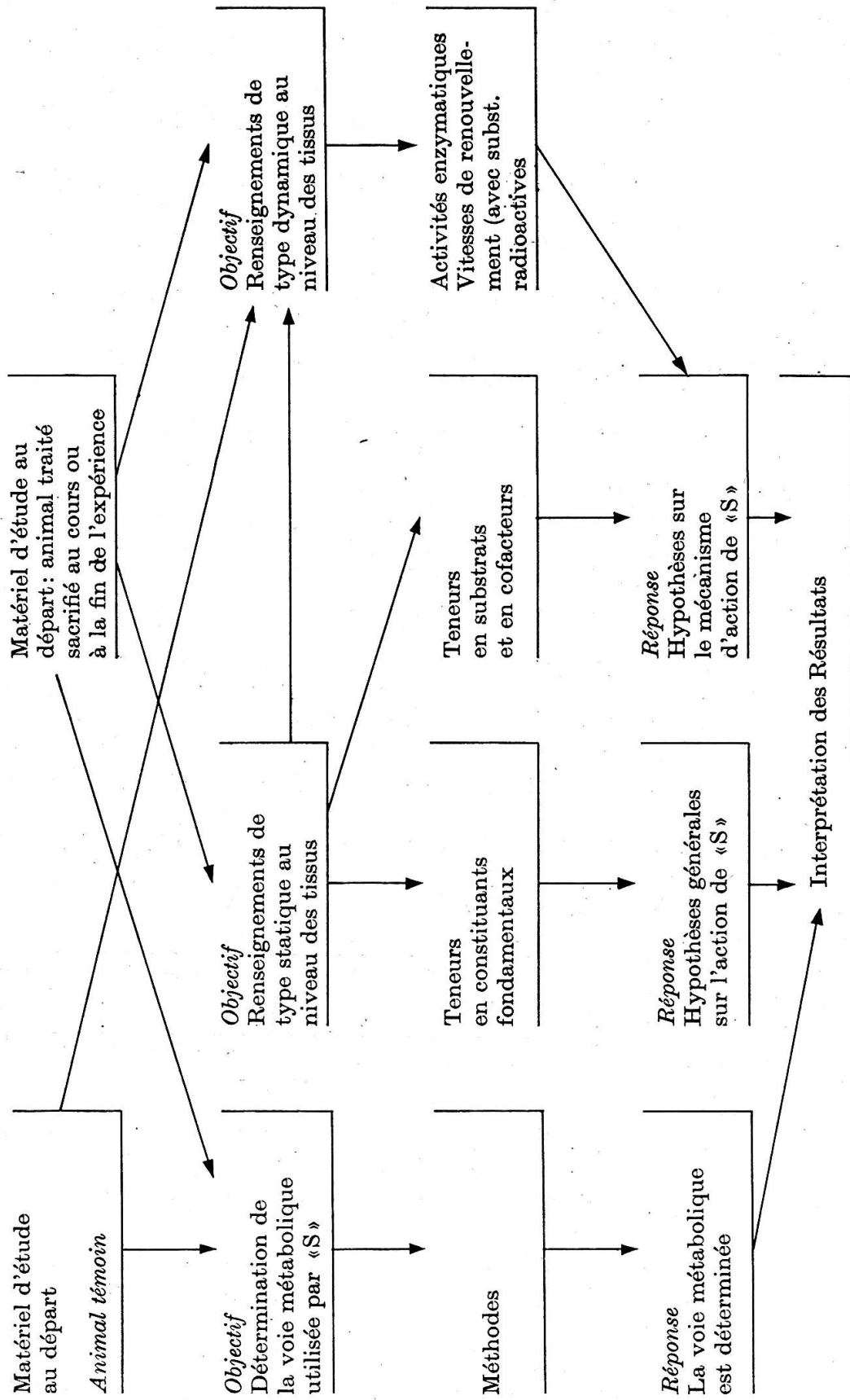


Fig. 3 D'après R. Lowy

techniques conduisant souvent hélas à des résultats partiels, disparates, demeurant d'une interprétation délicate et, parfois même, impossible à interpréter.

Hormis le cas où la structure chimique d'un métabolite mineur entraîne la suspicion, l'évaluation toxicologique sera donc habituellement concentrée à titre de sécurité minimale, sur le métabolite majeur. Cette évaluation sera effectuée en tenant compte des taux de résidus et, toujours, du *panorama chimique* du métabolite. Cependant s'il apparaît que la complexité des réactions et des métabolites qui en résultent complique trop la tâche, il sera plus simple d'envisager globalement l'étude de la toxicité de relais, c'est-à-dire une éventuelle toxicité globale à court, moyen et long terme susceptible de résulter de la présence dans les viandes ou le foie de résidus de la substance même ou de ses métabolites. Agissant ainsi on « court-circuite » tout simplement les métabolismes de l'animal d'élevage qui absorbe l'additif avec sa ration. On examine la toxicité de la viande ou du foie chez des animaux de laboratoire, appartenant au moins à deux espèces, qui sont placés dans les mêmes conditions que le consommateur humain mais en tenant compte du facteur de sécurité. Ce facteur jouera à deux niveaux. D'une part les animaux d'élevage recevront la dose préconisée de l'additif considéré et également une dose cinq à dix fois plus élevée; d'autre part les animaux de laboratoire consommeront des rations de viande et de foie qui, rapportées au kilo de poids vif, seront de cinq à dix fois supérieures à celles mangées habituellement par l'Homme au cours de ses repas.

Qu'il s'agisse d'un métabolite mineur, dont on a vu qu'il était possible de l'étudier isolément, ou d'un nombre plus ou moins considérable de métabolites, on aboutit, dans les deux cas, à cette notion essentielle de base qui est *la dose journalière acceptable pour une absorption prolongée* définie par Truhaut « la dose du résidu, quel qu'il soit, dont l'ingestion pendant la vie entière peut être considérée, à la lumière d'informations toxicologiques adéquates, comme dépourvue de risques appréciables ». Cette dose sera exprimée en milligrammes du produit sous la forme qu'il présente dans l'aliment – composé originel ou ses métabolites – par kilo de poids vif et par jour. On pourrait, à la rigueur, tenir compte des rapports, composé originel-métabolite (s), pour tout exprimer en produit originellement employé.

A partir de ces données, et tenant compte de la consommation moyenne de l'aliment d'origine animale considéré, ainsi que du poids moyen du consommateur, il est possible de calculer la *concentration maximale autorisable*, exprimée en ppm, de cet aliment à l'état frais.

Le point essentiel demeure la fixation de la dose journalière acceptable. Ainsi s'impose la détermination de la « Concentration sans effet toxique », en portant attention, pour fixer cette concentration, à l'effet toxique le plus sensible.

Des études *de toxicité à long terme* aideraient alors à suivre les effets

produits par le matériel d'épreuve défini plus haut, matériel administré chaque jour aux espèces à faible longévité, leur vie entière ou encore pendant deux générations.

Bien que la sensibilité des animaux de laboratoire puisse être différente de celle de l'Homme on n'oubliera point que, dans la majorité des cas, les effets toxiques provoqués chez l'Homme par certains produits ont été confirmés sur diverses espèces d'animaux couramment employées en expérimentation toxicologique. L'avantage de cette estimation de toxicité de relais est de permettre d'effectuer, tout au long des générations et à long terme sur une génération, de nombreuses observations touchant la fécondité, la tératogénèse, la cancérogénèse, les phénomènes d'allergie et même les variations éventuelles de la flore intestinale.

On opérera, avons-nous déjà dit, sur deux espèces animales au moins. L'une sera le rat ou la souris. L'autre pourra être par exemple le lapin, le hamster, le chien ou le porc. Le choix de ces espèces dépend de la substance à étudier et de la réceptivité des différentes espèces à cette action. Pour le reste de l'expérimentation on adoptera les méthodes classiques. La voie d'administration sera toujours la voie orale puisqu'il s'agit d'aliment et qu'il convient de se placer dans les mêmes conditions que celles du consommateur humain.

Le Carbadox rentre tout à fait dans le cas d'un agent chimique ayant subi des transformations métaboliques.

La substance initialement employée n'a pu être retrouvée ni dans les fèces, ni dans les urines.

Afin de poursuivre l'étude de la toxicité de relais nous avons admis qu'en distribuant à des rats mâles et femelles des rations contenant selon les groupes 10 p. 100 de foie ou 20 p. 100 de viande provenant de porcs ayant consommé dans leur régime 0-20 ou 200 ppm de Carbadox tout se passait comme si un Homme adulte de 60 kilos consommait journalièrement 700g de foie frais ou de 1200 à 1400 g de viande fraîche soit, en se basant sur les résidus pouvant exister dans le foie ou la viande, des doses de 6-9 $\mu$ g par kilo de poids vif de rat. Pour les chiens, en l'occurrence des chiens beagles, nous n'avons pu dépasser 100g de viande fraîche par chien/jour ce qui, compte tenu du poids des chiens, représente une ration de 1000g/Homme de 60 kilos.

Nous ne voulons pas rentrer dans le détail du déroulement de ces essais<sup>1</sup>. Poursuivis chez le rat pendant trois générations, ces essais ont permis d'étudier les influences du Carbadox sur la fécondité et la tératogénèse. Ils nous ont conduit à examiner, selon les tableaux 3 et 4, 2638 rats à la naissance et, en excluant les animaux prélevés par laparotomie, peu

<sup>1</sup> Le début de leur compte rendu ne portant que sur le rat représente un rapport de près de cinquante pages et, pour le chien, de trente pages.

avant la mise bas de leurs mères, 1316 sujets au sevrage dont la croissance a été ultérieurement suivie pendant plusieurs semaines.

Actuellement l'étude de la toxicité de relai à long terme se poursuit sur 48 femelles et 36 mâles répartis en divers groupes, consommant le foie des porcs recevant 0-20 ou 200 ppm du produit à examiner dans leurs rations. Cette étude durera 24 mois sur chacun des lots.

Les résultats définitifs de ces longues études nous éclaireront sur ce qu'on peut attendre de cette nouvelle méthode, dont les résultats seront interprétés et discutés avec R. Truhaut, qui la mit au point avec nous.

Tableau 3 Chronologie de l'étude de la toxicité de relais viande (0-20-200) sur plusieurs générations.

	No d'ordre et date d'accouplement <sup>1</sup>	No d'ordre et date de mise bas <sup>1</sup>	Date de sevrage
Parents départ F	1. 29.4.68	1. 21.5.68	4.6.68 <sup>2</sup>
	2. 16.9.68	2. 8.10.68	sacrifiés avant mise bas
F <sup>1v</sup>	←		
F <sup>2v</sup>	1. 16.9.68	1. 8.10.68	5.11.68 <sup>3</sup>
	2. 20.1.69	2. 11.2.69	
F <sup>2v</sup>	←		
	1. 17.2.69	1. 10.3.69 <sup>3</sup>	
	2. 28.4.69	2. 20.5.69	sacrifiés au moment de la mise bas

<sup>1</sup> Premier jour; il y a un étalement sur 2 jours.

<sup>2</sup> Une partie de ces rats est soumise à une étude de toxicité courte. Les autres constituent F<sup>1v</sup> ou F<sup>2v</sup>.

<sup>3</sup> Toxicité courte sur une partie de ces rats.

Tableau 4 Chronologie de l'étude de la toxicité de relais foie (0-20-200) sur plusieurs générations.

	No d'ordre et date d'accouplement <sup>1</sup>	No d'ordre et date de mise bas <sup>1</sup>	Date de sevrage
Parents départ F	1. 18.3.68	1. 10.4.68	2.5.68 <sup>2</sup>
	2. 20.5.68 après 48 jours de régime	2. 11.6.68	sacrifiés avant mise bas
F <sup>1</sup> f	←		
F <sup>2</sup> f	1. 16.9.68	1. 8.10.68	5.11.68 <sup>2</sup>
	2. 20.1.69	2. 11.2.69	sacrifiés en partie avant mise bas
F <sup>2</sup> f	←		
	1. 17.2.69	1. 10.3.69 <sup>3</sup>	
	2. 28.4.69	2. 20.5.69	(conservées)

### Conclusions

Nos conceptions sur les multiples actions directes et indirectes des additifs alimentaires ont évolué. Pouvaient-ils en être autrement dans des domaines qui, de la zootechnie à la génétique des bactéries, se transforment de mois en mois? Quand on tente d'établir le bilan de cette importante question en considérant justement le renouveau des problèmes qu'elle soulève, on est obligé d'admettre les faits suivants:

Dans le domaine de l'élevage, l'utilisation des additifs s'imposera de plus en plus étant donné l'évolution des techniques de production vers l'industrialisation.

L'argument économique devient à notre époque un argument majeur. Il l'est d'autant plus qu'il se renforce de la nécessité d'augmenter la production de viande. Cependant qu'il s'agisse des aliments ordinaires contenant des additifs, des aliments de transition ou des aliments thérapeutiques, il se pose un problème de santé publique. La thérapeutique classique des animaux soulève d'ailleurs le même problème. Les aliments de transition ou les aliments thérapeutiques utilisés pendant de courts délais et loin des périodes d'abattage, nous semblent à ce titre beaucoup moins dangereux pour le consommateur qu'une thérapeutique classique surtout quand elle

<sup>1</sup> Premier jour; il y a un étalement sur 2-3 jours.

<sup>2</sup> Une partie de ces rats est soumise à une étude de toxicité courte de relais. Les autres constituent F<sup>1</sup>f. ou F<sup>2</sup>f.

<sup>3</sup> Toxicité courte sur une partie de ces rats.

est pratiquée hors du contrôle vétérinaire. Quoiqu'il en soit les vétérinaires, et ils en sont persuadés, mais surtout les éleveurs impatients d'utiliser librement les médicaments, ne doivent jamais oublier que leurs actions et leurs interventions ne se conçoivent qu'en vue du bien-être du consommateur. Des règles sont à établir dans le domaine de la thérapeutique comme on en a fixé dans le domaine de l'alimentation habituelle et plus encore dans celui des aliments contenant des additifs.

Nous souhaitons qu'en ce qui concerne la thérapeutique les règlements soient aussi sévères que le sont actuellement les enquêtes menées en vue de l'autorisation d'un nouvel additif. Le colportage des médicaments, quels qu'ils soient, demeure le plus grand danger pour la santé publique. S'il est interdit, il est possible de parler de dose minimum acceptable. S'il est autorisé c'est inutile. Le colportage revient à placer un rasoir dans les mains d'un singe ou d'un fou.

L'utilisation des additifs soulève d'autres problèmes. Dans le cadre d'une utilisation rationnelle, par suite des très faibles doses autorisées, la question de la toxicité directe nous apparaît une préoccupation mineure. Elle est de toute façon résolue au cours des différentes étapes de l'expertise. La toxicité des résidus et des métabolites résiduels de l'additif utilisé est beaucoup plus complexe à examiner. Nous avons donné des exemples de cette complexité. Nous pensons cependant que la détermination de la toxicité de relais peut fournir de précieux renseignements, faciliter le travail des experts, faire gagner du temps et permettre de se placer dans la réalité, c'est-à-dire dans la situation habituelle du consommateur humain. Nous avons expliqué pourquoi en traçant le plan d'étude de cette toxicité de relais.

Quoi qu'il en soit, il importe d'aborder les graves problèmes que comportent l'expertise et l'emploi des additifs avec sérénité et impartialité. Ils touchent à trop de disciplines puisqu'ils intéressent la cellule pour agir autrement. Ils concernent aussi l'Economie de l'élevage et le développement de l'Industrie chimique et biochimique. Leur solution facilite la lutte contre la pénurie de protéines animales. Vouloir résoudre brutalement ces problèmes en ne considérant que leur côté sentimental et en négligeant, pour ce faire, d'autres influences et d'autres aspects essentiels serait une erreur.

Lors d'un Symposium tenu en 1967, le Professeur Welch écrivait: «Nous ne saurions exagérer notre zèle! La sécurité absolue ne peut être atteinte. Si des décisions ne sont pas prises à la suite de l'indécision des scientifiques ou des craintes de l'administration, le développement de la thérapeutique (nous ajoutons de l'élevage) en souffrira comme je le crois il en a déjà souffert».

Savons-nous toujours douter et savons-nous toujours nous abstenir quand nous ignorons?

L'étude de la toxicité de relais peut venir nous aider à vaincre nos indécisions et nos craintes.



### Zusammenfassung

In der Auffassung der Wirkung von Futtermittelzusätzen sind neue Aspekte aufgetreten. Die Verwendung solcher Beimischungen wird immer wichtiger in Anbetracht der Industrialisierung der Produktion von Fleisch. Trotzdem bleibt das Problem der menschlichen Gesundheit. Vorübergehende Beimischung von Antibiotika und kurzzeitige therapeutische Verwendung längere Zeit vor der Schlachtung sind zweifellos weniger gefährlich für den Verbraucher als eine fortgesetzte Beimischung, besonders ohne Kontrolle durch den Tierarzt. Die Tierhalter, welche solche Futtermittelzusätze uneingeschränkt verwenden möchten, sollten doch nie vergessen, daß ihre Aktion nur dem Wohlergehen des Verbrauchers dienen sollte. Es ist zu wünschen, daß die Vorschriften für die therapeutische Verwendung ebenso streng seien, wie es jetzt diejenigen für neue Futterzusätze sind. Auf jeden Fall muß deren freier Verkauf eingeschränkt werden. Bei der rationellen Verwendung von schwachen Dosen wird eine direkte toxische Wirkung kaum eintreten. Sie kann auf jeden Fall durch wiederholte Versuche kontrolliert werden. Die Toxizität von im Körper zurückbleibenden unveränderten Additiven und deren Abbauprodukte ist viel schwerer zu untersuchen. Der Verfasser denkt immerhin, daß die toxische Wirkung als Vorspann für Untersuchungen wertvolle Auskünfte geben kann, die Arbeit erleichtert, Zeit einspart und dem Untersucher erlaubt, sich in die Lage des menschlichen Verbrauchers zu versetzen. Diese Expertisen und die Anwendung von Additiven müssen mit Sorgfalt und Unparteilichkeit unternommen werden. Sie müssen auch die Rentabilität der Tierzucht und die Entwicklung der chemischen Industrie berücksichtigen. Jedenfalls dürfen diese Probleme nicht nur von der sentimental Seite angesehen werden, und andere Einflüsse sind ebenfalls zu berücksichtigen. Eine absolute Sicherheit gibt es nicht. Entscheide dürfen nicht aus Unentschiedenheit der Wissenschaftler und Befürchtungen der Verwaltung getroffen werden, sonst leidet die Entwicklung von Therapie und Tierzucht darunter.

### Riassunto

Nella concezione dell'effetto degli additivi agli alimenti sono subentrati nuovi aspetti. L'uso di queste aggiunte è sempre più importante in relazione all'industrializzazione della produzione della carne. Tuttavia rimane il problema della salute umana. Aggiunte temporenee di antibiotici oppure il breve impiego terapeutico lungo tempo prima della macellazione sono indubbiamente meno pericolose per il consumatore che continue aggiunte, specialmente se effettuate senza controllo veterinario. Il possessore degli animali, che vorrebbe usare questi prodotti senza limitazioni, non dovrebbe dimenticare che il loro impiego dovrebbe servire solamente al miglioramento della salute del consumatore. È desiderabile che le prescrizioni per l'uso terapeutico siano altrettanto severe di quelle ora esistenti per nuovi integratori alimentari. In ogni caso occorre arginare la loro libera vendita. Con l'uso razionale di deboli dosi difficilmente subentrerà una azione tossica. In ogni caso essa può essere controllata con ripetuti esperimenti. La tossicità degli additivi che rimangono nel corpo inalterati e dei prodotti della loro elaborazione è molto più difficilmente controllabile. L'autore pensa tuttavia che l'azione tossica può dare valide informazioni, facilitare il lavoro, risparmiare tempo e permettere al ricercatore di mettersi nelle condizioni del consumatore umano. Queste perizie e l'uso degli additivi devono avvenire con cura e oggettivamente. Esse devono tenere in considerazione il reddito dell'allevamento e lo sviluppo dell'industria chimica. In ogni caso questi problemi non devono essere visti solo dal lato sentimentale, ed altri influssi sono pure da considerare. Una sicurezza assoluta non esiste. Non si devono prendere decisioni in base a conclusioni non definite da parte della scienza e per timore dell'amministrazione. In tal caso ne soffrirebbe lo sviluppo della terapia e della zootecnica.

### Summary

New aspects have arisen in the interpretation of the effect of feed additives. The use of such additives increases in importance as meat-production becomes more industrialised. But there remains the problem of human health. Temporary additions of antibiotics and brief therapeutic application a fairly long time before slaughtering are certainly less dangerous to the consumer than additives given over a long period, especially when there is no veterinary supervision. Farmers who would like to make unlimited use of feed additives should never forget that what they do should serve only to benefit the consumer. It would be desirable to have regulations for therapeutic use as strict as those now governing the introduction of new feed additives. At all events their free sale must be restricted. When small doses are applied rationally it is unlikely that a direct toxic effect will occur, and in any case this can be controlled by repeated tests. The toxicity of additives remaining unchanged in the body and the products of their catabolism are much more difficult to examine. However the author thinks that the toxic effect can give valuable information as a relay in experiments, making the work easier, saving time and allowing the experimenter to put himself in the position of the human consumer. These examinations and the application of additives must be undertaken carefully and objectively. They must also take into account the profitability of animal husbandry and the development of the chemical industry. At all events these problems must not be looked at merely from the sentimental side, and other influences are equally to be considered. Absolute security does not exist. Decisions must not be made through the hesitation of the scientists and the doubts of the management, or the development of therapy and animal husbandry will suffer.

### Bibliographie

Boissier J.R. et Dumont Cl.: *Thérapie* 16, 896-933 (1961). - Ferrando R.: *Rec. Méd. Vétérinaire* 138, 547-562 (1962). - Ferrando R.: *Bull. Inst. National Santé et Recherche médicale* 21, 191-218 (1966). - Ferrando R.: *Absorption et métabolisme des antibiotiques. Résidus dans les tissus. Bibl. Nut. et Diéta* No 10, pp. 90-125 (1968). - Ferrando R. et Raynaud J.P.: *Rec. Méd. Vétér.* 145, 575-595 (1969). - Ferrando R. et Raynaud J.P.: *Rec. Méd. Vétér.* 145, 725-745 (1969). - Ferrando R., Dubost M., Pascal C. et Boivin M.: *Sous presse dans Ann. Nut. et Alimentation.* - Glasson D.: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 47, 745 à 763 (1965). - Goldberg H.S.: *Antibiotics. Their chemistry and non medical uses.* 1 vol. Van Nostrand Cy. N. Y. 1959. - Lowy R.: *Méthodes de recherche fondamentale en Nutrition.* Mise à jour. Gauthier-Villars Editeur Paris 2, 219-241 (1967). - Truhaut R.: *Bull. Inst. Nat. Santé et Recherche Méd.* 21, 1063-1119 (1966). - Van Dijck P.J. et Van Braekel G.: *Chemotherapy* 14, 109-114 (1969). - Venchikow A.I.: *Vopr Pitaniya* 6, 3-11 (1960). - Welch J.: *Drug responses in man.* Fondation CIBA. 1 vol., 257 p. Wolstenbolme; R. Porter et J. et A. Churchill. London 1967. - Woodbine M.: *Antibiotics in Agriculture.* 1 vol. Butterworths 1962.