



## Sommaire technique : l'apparition d'os jaunis chez les porcs nourris avec des tétracyclines

La chlortétracycline est un additif alimentaire largement utilisé dans la production porcine canadienne. Avec les défis récemment posés par les maladies, des doses plus importantes ont été prescrites par les vétérinaires afin de combattre les surinfections chez les troupeaux infectés par SDRP et par virus PCV 2. D'autres tétracyclines, telles que l'oxytétracycline et la tétracycline, sont également utilisées dans la production porcine. Les tétracyclines peuvent entraîner la décoloration et la fluorescence lorsqu'ils s'accumulent dans les os. Tel qu'illustré ci-dessous sur la figure 1, la fluorescence des os vus sous la lumière ultraviolette est assez caractéristique. La fréquence d'os jaunis en raison des tétracyclines n'est pas liée au type de tétracycline utilisé, ni à la voie d'administration.

Les résidus de tétracycline dans les os ne sont pas microbiologiquement actifs [1, 2]. Les tétracyclines emmagasinées dans les os ne se libèrent pas au moyen de conditions typiques de grillage ou d'ébullition. Les niveaux de tétracyclines détectés dans la viande diminuent grâce aux conditions de cuisson [1, 2]. Ces rapports tendent à suggérer que les os jaunis constituent davantage une question d'apparence qu'autre chose.

Dernièrement, l'Agence canadienne d'inspection des aliments a présenté deux « directives de l'hygiène des viandes », soit les directives numéros 2006-1 et 2006-12, relativement à l'effet de la décoloration sur la qualité de la viande. *Consultez la page Web suivante :*

<http://www.inspection.gc.ca/english/anima/meavia/mmopmmhv/direct/2006/direct12e.shtml> .

L'agence a été convaincue, en raison des preuves qui lui ont été présentées par Ontario Pork, que les renseignements contenus dans la documentation à ce sujet étaient valables et elle a, par conséquent, modifié sa position en concluant que les os jaunis constituaient un défaut de qualité.

Figure 1 : fluorescence osseuse causée par les tétracyclines.



La photographie est gracieusement fournie par le ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales d'Ontario

Les tétracyclines s'accumulent dans les os puisqu'ils constituent d'excellents agents chélatants [4]. Les chélatés se produisent lorsque, dans une solution, les métaux forment avec une molécule organique une



## Sommaire technique : l'apparition d'os jaunis chez les porcs nourris avec des tétracyclines

structure en forme d'anneau. Ces structures peuvent être très stables. Au niveau des tétracyclines, les chélatés stables se forment avec les métaux de groupe IIa (le magnésium, le calcium, le strontium, etc) qui ont également la capacité de fluorescer. La fluorescence constitue l'absorption d'une longueur d'onde particulière de la lumière qui est ensuite émise à une longueur d'onde d'énergie plus faible. La fluorescence des chélatés métalliques des tétracyclines constitue également une propriété bien connue des tétracyclines et elle représente la base d'un certain nombre de méthodes analytiques [5]. Il existe des variations d'intensité de fluorescence en fonction de la structure moléculaire et du pH [6]. Toutefois, les trois tétracyclines utilisées généralement dans la production porcine semblent comporter des intensités de fluorescence très semblables à un pH physiologique.

Depuis la fin des années cinquante, on reconnaît que les tétracyclines forment un complexe fluorescent dans les os [7]. Les tétracyclines s'accumulent dans les formations osseuses et elles font partie des os minéralisés. Depuis cette époque, les physiologistes ont utilisé des injections minutées de tétracyclines afin de déterminer les modèles de croissance osseuse par microscopie de fluorescence [8].

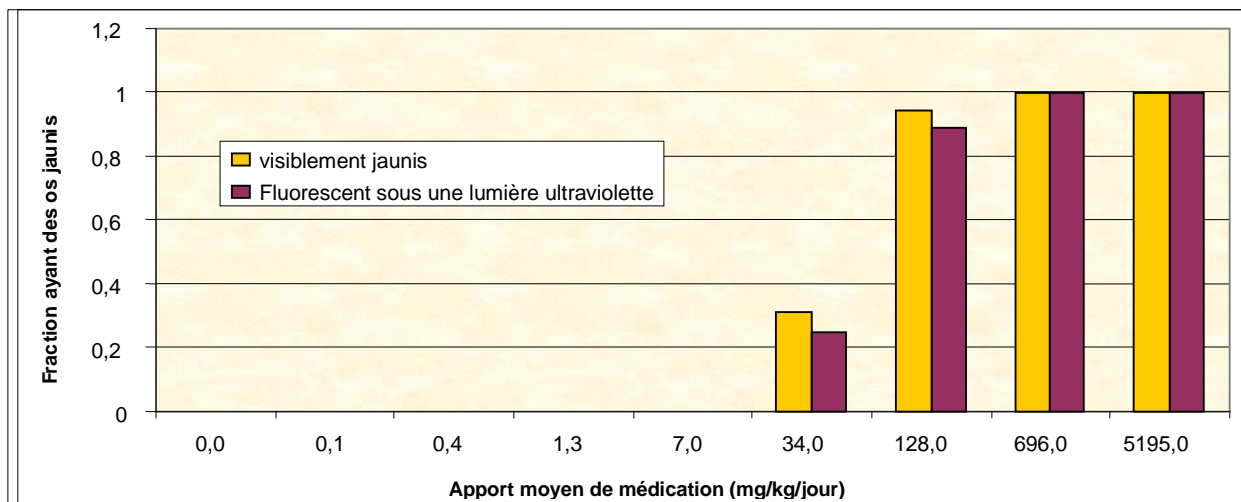
Les chercheurs allemands ont utilisé pendant plusieurs décennies la fluorescence UV de la surface des os afin de détecter les animaux traités avec des tétracyclines [9]. En 2000, une enquête a révélé que, parmi les 17 150 « porc à l'engrais » qui ont été examinés, 30 % ne présentaient aucun signe visible de fluorescence, 29,5 % présentaient de la fluorescence sur 20 % ou moins des vertèbres et des côtes, 25,1 % présentaient de la fluorescence entre 20 % et 80 % des vertèbres et des côtes et 15,4 % présentaient de la fluorescence sur plus de 80 % des vertèbres et des côtes. Malheureusement, l'étendue de la fluorescence n'était pas liée aux niveaux de tétracyclines ni aux régimes de traitement utilisés. La seule étude ayant établi une relation entre la concentration osseuse de chlortétracycline au moment de l'abattage et la concentration dans la nourriture des porcs a été réalisée avec de faibles niveaux de médication [3].

Une étude toxicologique d'une durée de deux ans sur les rats dont la nourriture contenait différentes doses de chlortétracycline, publiée au début des années soixante, a révélé que l'apparition d'os visiblement jaunis ou fluorescents dépendait de l'apport alimentaire en chlortétracycline [10]. L'étude a analysé un large éventail de paramètres physiologiques et toxicologiques, à différentes concentrations de CTC (chlortétracycline) dans l'alimentation, variant de 0,0001 % à 5,0 % du poids (de 1 ppm à 50 000 ppm). Les résultats sur la fluorescence et sur le jaunissement visible des os étaient semblables : l'effet n'est pas observé jusqu'à ce qu'un certain seuil minimal de concentration alimentaire ne soit atteint. Pour les rats des deux sexes, il n'y avait aucun signe visible de jaunissement ou de fluorescence des os à des niveaux de chlortétracycline inférieurs à 7 mg/kg/jour chez les animaux qui ont survécu aux deux années de l'étude. La figure 2 illustre cette tendance pour les rats mâles qui ont été sacrifiés à la fin de l'étude.



## Sommaire technique : l'apparition d'os jaunis chez les porcs nourris avec des tétracyclines

Figure 2 : fraction des rats mâles présentant des os jaunis ou fluorescents après deux ans



Données provenant de Dessau et Sullivan, 1961

En deçà de 34 mg/kg/jour, la chlortétracycline s'accumulait dans les os mais ces derniers devaient être broyés et extraits afin de détecter la fluorescence causée par la chlortétracycline. L'apparition d'os visiblement jaunis et fluorescents dépend donc du dosage.

Cette dépendance à la concentration est bien connue dans la documentation physiologique où les doses nécessaires au marquage des os sont documentées. De très faibles doses de tétracycline (1,2 et 4,8 mg/kg/jour) au cours d'une période de 90 jours n'ont pas entraîné de marquage fluorescent des os qui soit détectable [11]. Pour les porcs adultes, des infusions intraveineuses de 25 mg/kg de masse corporelle d'oxytétracycline ont été utilisées afin de marquer leurs fémurs d'une couche fluorescente détectable [12]. Des injections de 20 mg/kg de masse corporelle de tétracycline ont été effectuées sur des porcs âgés de 11 semaines [13].

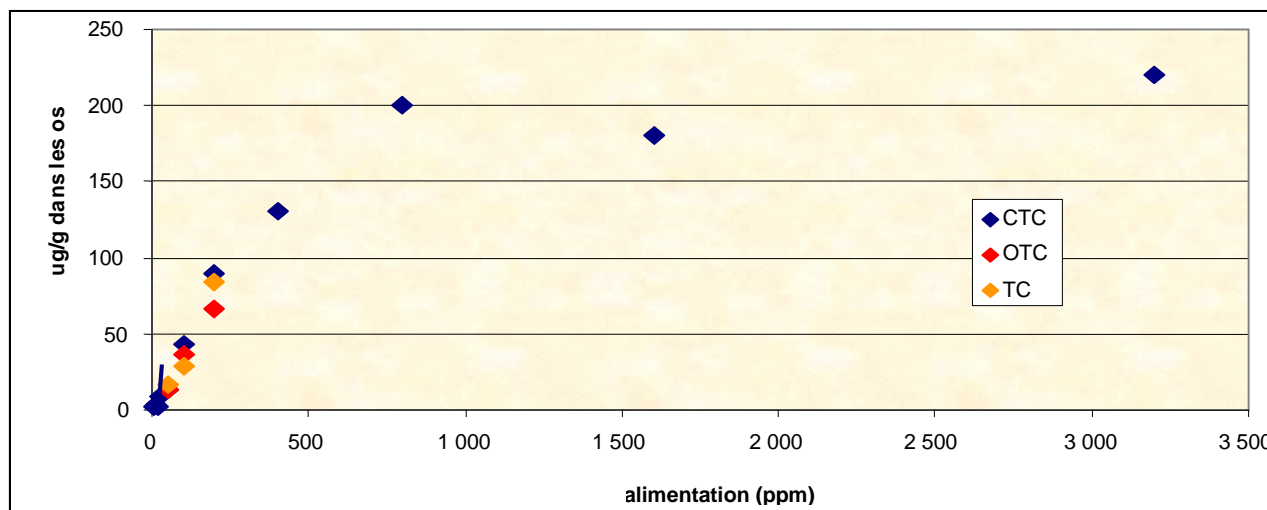
Les études sur des poulets ont confirmé que la concentration osseuse dépendait de l'apport alimentaire [9].

Ces résultats sont illustrés sur la figure 3. Les données relatives aux poulets tendent à suggérer qu'il existe une concentration maximale de chlortétracycline dans les os.



## Sommaire technique : l'apparition d'os jaunis chez les porcs nourris avec des tétracyclines

Figure 3 : tétracyclines dans les os de poulets âgés de six semaines en fonction de la concentration dans la nourriture



Données provenant de Bruggemann et al, 1966

Chez les dindes, il existe une corrélation globale entre l'intensité de la fluorescence et la concentration osseuse des tétracyclines. Toutefois, les écarts sont significatifs et ils se chevauchent [9b].

Dernièrement, le laboratoire scientifique central du Royaume-Uni a publié un rapport démontrant que les effets d'administration à long terme peuvent se différencier des traitements thérapeutiques en une seule dose par le modèle de fluorescence osseuse [14]. Les auteurs de cette étude ont démontré que l'administration à long terme de l'oxytétracycline chez les porcs produit une bande large et diffuse de fluorescence. L'administration thérapeutique à court terme, à un niveau dix fois supérieur à la concentration prophylactique, a produit des bandes fluorescentes bien définies. Les résultats d'études sur les poulets ont révélé que l'oxytétracycline et la chlortétracycline suivaient le même modèle.

Table 1 : Doses approximatives de chlortétracycline provenant de la nourriture

poids <sub>1</sub> (kg)	Nourriture <sub>2</sub> (kg/jour)	Apport quotidien approximatif de CTC (mg/kg masse corporelle/jour) par dose (ppmCorps)							
		110	220	330	440	550	660	1 100	1 210
30	1,54	5,6	11,3	16,9	22,6	28,2	33,8	56,4	62,1
42	1,78	4,7	9,3	14,0	18,6	23,3	27,9	46,6	51,2
60	2,23	4,1	8,2	12,3	16,3	20,4	24,5	40,8	44,9
80	2,55	3,5	7,0	10,5	14,0	17,5	21,0	35,0	38,5
100	2,67	2,9	5,9	8,8	11,7	14,7	17,6	29,3	32,3

1) Poids corporel médian

2) F/C = 2,6

Le tableau 1 illustre les doses quotidiennes approximatives de chlortétracycline disponibles en fonction d'un programme d'alimentation commune comprenant des animaux des deux sexes. Pour les porcs, il n'existe actuellement pas d'ensembles de données tels que ceux illustrés à la figure 3. En fonction des résultats d'études sur les rats, il apparaît que les animaux nourris avec des doses supérieures à 10 mg/kg le 01 mai 2006



## Sommaire technique : l'apparition d'os jaunis chez les porcs nourris avec des tétracyclines

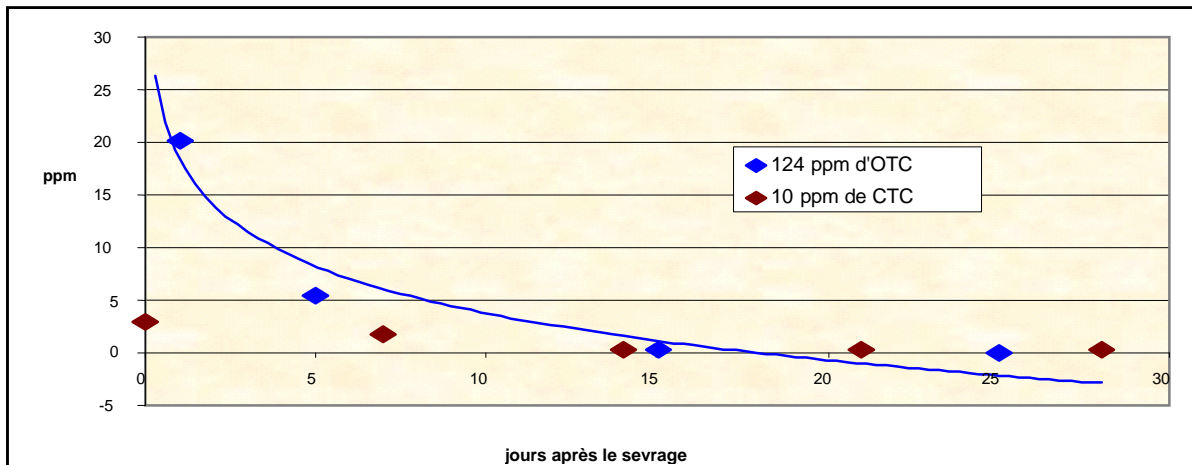
poids corporel/jour risquent de développer des os jaunis et qu'il est à prévoir que les animaux recevant de plus fortes doses présentent un certain niveau de fluorescence et de jaunissement osseux visibles. Une dose de 10 mg/lb de poids corporel par jour de chlortétracycline a été approuvée dans la nourriture aux États-Unis

Toutefois, un document aux termes de la loi sur l'accès à l'information [16] révèle qu'aucun renseignement relatif à la sécurité des humains n'a été présenté ni exigé et que les critères cliniques ont été évalués en fonction des observations cliniques et non en fonction de l'autopsie. Il n'existe donc aucun indice à ce stade permettant de déterminer si la fluorescence osseuse ou le jaunissement osseux peuvent être prévus ou non.

Les os ne constituent pas des tissus statiques. La résorption osseuse est le processus de décomposition des minéraux osseux en vue de libérer du calcium pour le métabolisme ou pour la constitution de nouveaux os. Des études sur les rats portant sur la tétracycline marquée de tritium ont révélé que la tétracycline marquée présente dans les tissus mous s'épuise au bout d'environ 24 heures [15]. La déplétion de la radioactivité des os suit un modèle indiquant qu'au moins deux processus sont à l'œuvre : un processus d'échange « rapide », ainsi qu'un processus d'échange « lent » en raison de la résorption osseuse. Chez les jeunes rats, ce processus a nécessité environ 70 jours pour épuiser la tétracycline marquée.

De la même manière, les niveaux de tétracyclines squelettiques chez les poulets diminuent après la fin de l'administration, tel qu'illustré sur la figure 4 [9b, 3]. Il est important de remarquer que le taux de renouvellement osseux des oiseaux est connu pour être beaucoup plus rapide que celui des mammifères en raison de différences structurelles [17].

Figure 4 : déplétion de l'oxytétracycline et de la chlortétracycline dans les os de poulets



Données sur la CTC : Bruggemann et al, 1966; données sur la OTC : Kuhne et al, 2000



## Sommaire technique : l'apparition d'os jaunis chez les porcs nourris avec des tétracyclines

Une période de sevrage prolongée devrait donc produire une certaine déplétion de tétracyclines dans le squelette des porcs. Toutefois, celle-ci n'éliminera pas complètement la fluorescence. L'autre effet du sevrage, constaté dans les photomicrographies du rapport du laboratoire scientifique central du Royaume-Uni [14], sera de permettre la formation de nouvelles couches osseuses. Les renseignements anecdotiques provenant des producteurs suggèrent que le fait de passer à des niveaux inférieurs de chlortétracycline à la phase finale de la production peut contribuer à diminuer le risque de jaunissement visible des couches externes des os. Ontario Pork réalise à l'heure actuelle des études afin d'examiner en détail certains des facteurs contribuant au jaunissement osseux.

### **References**

1. KO Honikel, U Schmidt, W Woltersdorf, L Leistner, *J Assoc Off Anal Chem*, 1978; 61: 1222-7
2. MD Rose, J Bygrave, WHH Farrington, G Shearer, *Food Addit Contam*, 1996, 13: 275-86
3. J Bruggemann, U Losch, M Merckenschlager, I Offterdinger, *Zentralbl Veterinarmed A*, 1966; 13: 59-74
4. R B Martin "Tetracyclines and Daunorubicin" Ch. 2 in *Metal Ions in Biological Systems* vol. 19: Antibiotics and their complexes; H. Sigel, ed. Marcel Dekker New York, 1985.
5. CR Anderson, HS Rupp, WH Wu, *J Chrom A* 2005; 1075: 23-32
6. L. Blomquist, A Hanngren, *Biochem Pharm*, 1966; 15: 215-9
7. a) RA Milch, DP Rall, JE Tobic, *J Nat Can Inst* 1957; 19: 87-91  
b) DA Buyske, HJ Eisner, RG Kelly, *J Pharm Exp Therap* 1960; 130: 150-6
8. PA Revell, *J Clin Path* 1983; 36: 1323-31
9. a) KO Honikel, H Hambloch, *Z Lebensm Unters Forsch*, 1976; 161: 337-46  
b) M Kuhne, S Wegmann, A Kobe, R Fries, *Food Control*, 2000; 11: 175-80
10. FI Dessau, WJ Sullivan *Toxicol Appl Pharm*, 1961; 3: 654-677
11. QN Li, B Hu, LF Huang, Y Chen, LL Weng, H Zheng, HQ Chen *Acta Pharmacol Sin*, 2003; 24: 599-604
12. UT Iwaniec, TD Crenshaw, *Anat Rec* 1998; 250: 136-45
13. AB Sedman, AC Alfrey, NL Miller, WG Goodman, *J Clin Invest*, 1987; 79: 86-92
14. M Kelly, JA Tarbin, H Ashwin, M Sharman, *J Agric Food Chem*, 2006; 54: 1523-9
15. DL DeMoss, GL Wright, *Calcif Tissue Int*, 1997; 61: 412-7
16. FOI summary NADA 046-699 see: <http://www.fda.gov/cvm/FOI/046-699.pdf>
17. S Olsson, S Ekman "Morphology and Physiology" Ch 3 p. 131 in *Bone in Clinical Orthopedics: A study in Comparative Osteology* 2<sup>nd</sup> ed; G Sumner-Smith, DR Carter, JR Cockshutt, Thieme, 2002.