

LE gFARADc^{MC} ET LA RECHERCHE LIÉE À LA SÉCURITÉ ALIMENTAIRE

Dr Ron Johnson, codirecteur, gFARADc^{MC}

Le phosphate sodique injectable de dexaméthasone est approuvé pour une utilisation chez les bovins de boucherie et les vaches laitières en lactation au Canada, mais aucun délai d'attente ou de limite maximale de résidus sont présentement établis à son égard. Le phosphate sodique de dexaméthasone est indiqué chez les bovins pour le traitement de la cétose bovine et comme agent anti-inflammatoire. Les effets pharmacologiques des glucocorticoïdes, comme la dexaméthasone, sont préoccupants en ce qui concerne les effets indésirables potentiels pour les consommateurs publics de viande bovine et de lait. Le Dr Ron Johnson (chercheur principal, Sciences biomédicales, OVC) et le Dr David Renaud (co-chercheur, Médecine des populations, OVC) mènent une étude sur la déplétion de la dexaméthasone chez les bovins de boucherie et les bovins laitiers en lactation. Cette recherche a été financée par MAAARO-UGuelph (Alliance), les Dairy Farmers of Ontario et les Beef Farmers of Ontario. L'étude sur les bovins de boucherie est en cours à la Ponsonby General Animal Facility de l'Université de Guelph. L'étude sur les bovins laitiers en lactation devrait commencer fin mars/début avril 2021 à la station de recherche – installation laitière d'Elora. Les résultats de ces deux études aideront les vétérinaires à estimer un temps de retrait rationnel pouvant garantir la salubrité alimentaire pour les humains.

Notre laboratoire poursuit le travail subventionné consistant à évaluer les risques de résidus de médicaments violents chez les volailles à partir de combinaisons d'utilisation de médicaments en dérogation des directives de l'étiquette administrés dans la moulée. Le projet est financé par le programme de recherche sur la sécurité alimentaire du Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario (MAAARO) et par les intervenants du gFARADc^{MC}. Nous avons achevé avec succès le travail proposé sur les hépatocytes du dindon qui a été défendu avec succès par Samantha Lyster lors de la soutenance de sa thèse de maîtrise en août 2020. En raison des perturbations de la COVID-19, le deuxième étudiant en thèse de maîtrise, Philip Russel, a été retardé de presque un semestre complet, mais il est maintenant bien avancé dans ses recherches, qui porteront sur les hépatocytes du poulet à griller en tant qu'outil d'évaluation des interactions médicamenteuses *in vitro*.

Cela aidera le service de pharmacologie du gFARADc^{MC} à identifier les combinaisons de médicaments demandées pour l'utilisation dans l'alimentation des volailles qui risquent de contenir des résidus violents provenant d'interactions médicamenteuses. Deux étudiants de troisième cycle travaillent sur ce projet.

LA RÉGLEMENTATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Dre Trisha Dowling, codirectrice, gFARADc^{MC}

Pour protéger les consommateurs contre les effets néfastes sur la santé, des programmes fédéraux sont chargés de la réglementation des produits chimiques et des médicaments et de la détection des résidus de produits chimiques et de médicaments dans les aliments d'origine animale. Le [Center for Veterinary Medicine \(CVM\)](#) de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et la [Direction des médicaments vétérinaires \(DMV\)](#) de Santé Canada approuvent les médicaments vétérinaires et établissent les concentrations acceptables de résidus de médicaments dans les produits alimentaires d'origine animale. Le [Food Safety and Inspection Service \(FSIS\)](#) du ministère américain de l'agriculture et l'[Agence canadienne d'inspection des aliments](#) surveillent la viande, la volaille, les œufs et le miel pour détecter les résidus de médicaments et de produits chimiques que ces produits pourraient contenir. La surveillance des résidus d'antimicrobiens dans le lait et les produits laitiers est principalement effectuée au niveau des états ou des provinces, au palier des transformateurs. Avant qu'un médicament puisse être approuvé aux États-Unis ou au Canada pour être utilisé chez un animal destiné à la production d'aliments, une évaluation toxicologique approfondie du médicament et de ses métabolites est entreprise. Cela permet de s'assurer que les résidus de médicaments dans les aliments d'origine animale ne nuisent pas au consommateur.

Sur la base des résultats des tests de toxicité, les organismes de réglementation établissent une dose journalière admissible (DJA). La DJA représente un niveau d'absorption quotidienne d'une substance chimique qui, pendant toute une vie, semble ne présenter aucun risque appréciable pour la santé du consommateur. La DJA est utilisée pour déterminer la concentration maximale d'un résidu marqueur dans les tissus comestibles, le miel, le lait ou les œufs, qui est légalement autorisée ou reconnue comme acceptable. Aux États-Unis, ces concentrations acceptables sont appelées [tolérances](#), tandis qu'au Canada et dans l'Union européenne, elles sont appelées [limites maximales de résidus \(LMR\)](#). La LMR est calculée de telle sorte que l'ingestion quotidienne d'aliments présentant des résidus à la LMR se traduise par une consommation quotidienne totale de résidus en quantités égales ou inférieures à la DJA. Les DJA sont basées sur le résidu total d'une substance chimique présente dans les aliments (composé parent et tous ses métabolites) tandis que les LMR sont basées sur un seul résidu marqueur mesurable, qui peut être le composé parent ou l'un de ses métabolites. Lors de l'établissement des LMR, les estimations de la consommation des différents aliments sont prises en compte de sorte que les aliments consommés peu fréquemment ou en petites quantités sont autorisés à des valeurs de LMR plus élevées que les aliments susceptibles d'être consommés quotidiennement ou qui représentent un composant majeur du régime alimentaire. En raison des différences de facteurs de consommation, les LMR et les délais d'attente figurant sur l'étiquette peuvent varier d'un pays à l'autre, même si les DJA sont équivalentes.

Les fabricants de médicaments administrent la dose de médicament proposée sur l'étiquette à un certain nombre d'animaux et pratiquent une euthanasie séquentielle pour mesurer les concentrations de médicaments dans les tissus. Le délai d'attente indiqué sur l'étiquette est déterminé en identifiant le temps nécessaire pour que les concentrations de résidus marqueurs dans le tissu cible (par exemple, muscle, foie, rein) tombent en dessous du niveau de la LMR (tolérance) avec un niveau de confiance de 95%. Par conséquent, les petites erreurs de dosage ou les états pathologiques légers sont pris en compte dans la détermination du délai d'attente.

Programmes de contrôle des résidus

L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) et le Food Safety and Inspection Service (FSIS) du US Department of Agriculture, testent la présence de contaminants chimiques dans la viande, la volaille, le lait et les ovoproduits. Ils recherchent les résidus chimiques de médicaments vétérinaires, de pesticides et de composés environnementaux approuvés et non approuvés. Les programmes de détection des résidus sont conçus pour :

1. fournir un processus structuré permettant d'identifier et d'évaluer les résidus préoccupants dans les produits alimentaires d'origine animale;
2. analyser les composés chimiques préoccupants;
3. recueillir, analyser et communiquer les résultats; et
4. identifier la nécessité d'un suivi réglementaire après la détection de concentrations de résidus non conformes.

Lorsqu'une infraction est détectée, le FSIS ou l'ACIA condamne la carcasse ou le produit adultéré. Si le produit a été distribué dans le commerce, il fait l'objet d'un rappel volontaire. Les agences fédérales prennent les mesures appropriées lorsqu'une infraction est détectée. Ces mesures comprennent des inspections de suivi, un échantillonnage supplémentaire dirigé selon un plan de surveillance, ou même la saisie et le rappel des produits lorsque le risque pour la santé humaine est jugé inacceptable. Les mesures de suivi varient selon l'ampleur du risque pour la santé; la réglementation met l'accent sur la prévention des violations répétées et sur la prévention de la distribution de produits contaminés dans l'approvisionnement alimentaire public. À titre dissuasif, le FSIS affiche sur son site web une [liste de contrevenants récidivistes](#). Cette liste recense les producteurs ayant commis plus d'une infraction en matière de résidus au cours des 12 derniers mois. La liste est utile aux transformateurs et aux producteurs qui s'efforcent d'éviter les résidus violents.

Le public étant de plus en plus préoccupé par les risques de contamination chimique, l'accent a été mis sur le renforcement de l'identification, du classement et des tests des risques chimiques dans les produits de la viande, de la volaille et des œufs. Les États-Unis et le Canada utilisent désormais des méthodes multi-analytiques qui permettent d'analyser un plus grand nombre de composés par échantillon tout en utilisant moins d'échantillons (il est possible de détecter plus de 350 composés dans un seul échantillon). La nouvelle approche des méthodes multi-résidus (MRM) :

1. dépistage d'une variété d'analytes, pas seulement des antimicrobiens;
2. a été validée à des concentrations adaptées aux tolérances;
3. fait appel à la spectrométrie de masse pour distinguer, sur le plan médico-légal, les différents analytes, même si plusieurs médicaments sont présents dans le même échantillon;
4. atténue les réponses d'inhibition microbienne inconnues; et
5. réduit le temps et le personnel nécessaires pour obtenir des résultats.

Avec ce système, la probabilité de détecter une infraction relative aux résidus est de 99 % si le taux d'infraction est égal ou supérieur à 1 % dans la population des animaux échantillonnés.

Lorsque le personnel du programme d'inspection détecte des preuves de maladie ou d'utilisation de médicaments dans une carcasse d'animal, il conserve et teste des échantillons de ces carcasses. Un animal peut être suspect en raison d'informations historiques sur une classe de production, ou de son apparence lors d'inspections ante-mortem et post-mortem. Les animaux suspects typiques sont les vaches laitières de réforme, les veaux de boucherie (veaux âgés de moins de trois semaines et pesant moins de 68 kg), tout animal présentant des signes

visibles d'un site d'injection, tout animal présentant des signes de maladie infectieuse ou les animaux d'une classe de production donnée pour lesquels une forte incidence de violations des règles relatives aux résidus a été détectée grâce au programme de surveillance.

Les animaux et les ovoproduits importés aux États-Unis ou au Canada ont été inspectés dans leur pays d'origine; par conséquent, l'échantillonnage des importations est une réinspection. Le niveau de réinspection par le FSIS ou l'ACIA dépend des antécédents du pays exportateur en matière de performance. L'échantillonnage des importations est conçu pour vérifier l'équivalence des programmes de contrôle des résidus chimiques dans les pays qui exportent de la viande, de la volaille, du miel et des ovoproduits vers les États-Unis ou le Canada.

Médicaments interdits au Canada et aux États-Unis

Lors de la production d'aliments destinés à la consommation humaine, il est important de connaître la destination finale de ces produits. Si les étiquettes des médicaments et les délais d'attente sont appropriés pour les animaux et leurs produits qui restent au Canada, il est important de reconnaître l'importance des exportations canadiennes vers d'autres pays. Les États-Unis sont le plus grand marché d'exportation du Canada, il est donc important de comprendre les différences entre les réglementations fédérales des deux pays en matière de médicaments interdits pour les animaux destinés à l'alimentation.

Les articles de la [Loi sur les aliments et drogues](#) qui concernent les médicaments interdits stipulent :

B.01.048

(1) Il est interdit de vendre :

- a) des animaux qui sont destinés à être consommés comme aliments et auxquels a été administré un produit contenant une drogue mentionnée au paragraphe (2);
- b) de la viande, des sous-produits de viande, des œufs ou du lait qui sont destinés à être consommés comme aliments et qui proviennent d'un animal auquel a été administré un produit contenant une drogue mentionnée au paragraphe (2) ;
- c) de la viande, des sous-produits de viande, des œufs ou du lait contenant des résidus d'une drogue mentionnée au paragraphe (2).

(2) Les drogues visées au paragraphe (1) sont :

- a) le chloramphénicol, ses sels et ses dérivés;
- b) un composé de 5-nitrofurane;
- c) le clenbutérol, ses sels et ses dérivés;
- d) un composé de 5-nitro-imidazole;
- e) le diéthylstilbestrol et d'autres composés de stilbène.

C.01.610. Il est interdit de vendre une substance ayant une activité oestrogénique à des fins d'administration à la volaille qui pourrait être consommée comme aliment.

C.01.610. 1 Il est interdit de vendre une drogue pour administration aux animaux qui produisent des aliments ou qui sont destinés à être consommés comme aliments si elle contient :

- a) soit du chloramphénicol ou l'un de ses sels ou dérivés;
- b) soit un composé de 5-nitrofurane;
- c) soit du clenbutérol ou l'un de ses sels ou dérivés;

- d) soit un composé de 5-nitro-imidazole;
- e) soit du diéthylstilbestrol ou d'autres composés de stilbène.

Aux États-Unis, l'[Animal Medicinal Use Clarification Act](#) codifie quels médicaments sont interdits pour une utilisation non indiquée sur l'étiquette chez les animaux destinés à l'alimentation en raison à la fois des dangers liés aux résidus et des préoccupations concernant la résistance aux antimicrobiens, et inclut des médicaments ne figurant pas sur la liste canadienne :

- Chloramphénicol
- Clenbutérol
- Diéthylstilbestrol
- Dimétridazole, ipronidazole et autres nitroimidazoles (par exemple, métronidazole)
- Furazolidone et nitrofurazone
- Médicaments à base de sulfamides pour les bovins laitiers en lactation (sauf l'utilisation approuvée de sulfadiméthoxine, sulfabromométhazine et sulfathoxyridazine) (l'UMDDE des sulfamides pour la traite des ovins et des caprins est déconseillée mais pas interdite)
- Fluoroquinolones
- Glycopeptides (par exemple, vancomycine)
- Violet de Gentiane
- Phénylbutazone chez les bovins laitiers femelles de 20 mois ou plus
- Céphalosporines (sauf la céphapirine chez les bovins) L'UMDDE est autorisée pour les utilisations thérapeutiques de la LE, mais le schéma posologique indiqué sur l'étiquette doit être respecté
- Médicaments antiviraux humains chez la volaille

Pour les vaches laitières en lactation, les principales interdictions prévues par l'AMDUCA sont l'utilisation de sulfamides et de phénylbutazone. Les États-Unis n'ont plus de préparations injectables de triméthoprime/sulfadoxine (par exemple, la trivetrine, le borgal) en vente depuis plus de 30 ans. Actuellement aux États-Unis, la sulfadiméthoxine (Albon Injection 40%, générique) est le seul sulfamide commercialisé avec des formulations approuvées pour les vaches laitières en lactation. Par conséquent, en vertu de l'AMDUCA, toute vache laitière en lactation traitée à la triméthoprime/sulfadoxine ne doit pas entrer aux États-Unis pour y être abattue et le site gFARADc^{MC} ne peut pas donner de conseils en matière de retrait

En ce qui concerne les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) approuvés pour l'utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation, le Canada a plus de produits approuvés que les États-Unis. Par conséquent, il y a peu de raisons d'utiliser la phénylbutazone chez les vaches laitières en lactation et il n'y a pas de LMR pour cette substance dans aucune espèce. Les États-Unis n'ont pas de kétoprofène (Anafen) ou de méloxicam (Metacam, Meloxicam Oral Suspension) comme médicaments approuvés pour les animaux destinés à l'alimentation, de sorte que les animaux traités doivent suivre des délais d'attente prolongés s'ils vont à l'abattoir aux États-Unis. Toutefois, le site gFARADc^{MC} dispose de données sur certaines espèces pour aider à déterminer ces délais d'attente prolongés.

Les règlements de l'AMDUCA sont également importants pour les exportations canadiennes de toute espèce d'animaux destinés à l'alimentation pour les antimicrobiens fluoroquinolone et céphalosporine. Les fluoroquinolones, telles que l'enrofloxacin (Baytril - Canada et États-Unis), la danofloxacin (A180 - Canada,

Advocin - États-Unis) et la marbofloxacin (Forcyl - Canada uniquement), peuvent être utilisées de manière non indiquée sur l'étiquette au Canada et le site gFARADc^{MC} donnera des conseils sur le retrait lorsque des informations sur la réduction des résidus sont disponibles. Mais toute espèce d'animal destinée à l'alimentation traitée au Canada d'une manière incompatible avec l'étiquetage américain ne doit pas être exportée aux États-Unis. Ainsi, si une fluoroquinolone est utilisée pour traiter une vache laitière en lactation contre la mammites coliforme, cet animal ne peut pas être envoyé aux États-Unis pour y être abattu.

La réglementation américaine AMDUCA concernant les céphalosporines est légèrement moins stricte que celle concernant les fluoroquinolones, mais elle vise principalement l'utilisation du ceftiofur en dérogation de l'étiquette. Ainsi, les formulations de ceftiofur peuvent être utilisées pour une maladie non approuvée, mais seulement au régime de dosage indiqué sur l'étiquette. Par exemple, le ceftiofur sodique (Excenel au Canada, Naxcel aux États-Unis) est indiqué sur l'étiquette pour le traitement des maladies respiratoires des bovins, mais pourrait être utilisé pour le traitement d'un veau septique à condition de respecter la dose, la voie et la fréquence d'administration indiquées sur l'étiquette.

Bien qu'il ne soit pas lié aux réglementations de l'AMDCUA, le site gFARADc^{MC} est conscient d'un autre problème lié aux médicaments qui a un impact sur les exportations vers les États-Unis. Aux États-Unis, la pénicilline G procaïne est approuvée pour l'injection intramusculaire chez le porc à raison de 6 600 unités/kg une fois par jour pendant une période maximale de 4 jours avec un délai d'attente de 7 jours. Au Canada, les produits comparables sont étiquetés pour une administration intramusculaire à 15 000 unités/kg pendant 5 jours maximum avec un délai d'attente de 8 jours, sur la base des LMR canadiennes pour les tissus porcins et des études de déplétion des résidus réalisées par l'Agence canadienne d'inspection des aliments. Cependant, lorsque le USDA a institué les méthodes de MRM très sensibles, un taux élevé de violations des résidus de pénicilline a été constaté chez les porcs. En effet, les États-Unis n'ont jamais établi de tolérances pour les résidus de pénicilline dans les tissus porcins et les méthodes de MRM étaient capables de détecter des concentrations extrêmement faibles. Ainsi, avec une tolérance « zéro », le délai d'attente selon l'étiquette américaine était insuffisant. La situation était pire pour les porcs traités au Canada avec la dose approuvée la plus élevée et le délai d'attente de 8 jours. Une étude du USDA a finalement recommandé un délai d'attente d'au moins 51 jours lorsque la pénicilline G procaïne est utilisée chez les porcs destinés à l'abattage aux États-Unis. En raison de ce problème, le site gFARADc^{MC} recommande d'éviter l'utilisation de la pénicilline G procaïne chez les porcs qui pourraient être exportés vers les États-Unis. Cela a conduit les vétérinaires à consulter le site gFARADc^{MC} pour obtenir des conseils de retrait concernant l'utilisation du trihydrate d'ampicilline (Polyflex - Canada et États-Unis). La formulation Polyflex du trihydrate d'ampicilline est approuvée au Canada pour les bovins et les porcs, mais uniquement pour les bovins aux États-Unis. Une formulation de trihydrate d'ampicilline précédemment commercialisée (Princillin Injection) a été approuvée aux États-Unis pour les porcs avec une dose de 6,6 mg/kg à administrer par voie intramusculaire une ou deux fois par jour pendant une période maximale de 3 jours avec un délai d'attente de 15 jours. Il existe donc des tolérances américaines pour l'ampicilline dans les tissus porcins et elles sont exactement les mêmes que les LMR canadiennes. L'utilisation du trihydrate d'ampicilline est autorisée chez les porcs au Canada à raison de 6 mg/kg une fois par jour pendant un maximum de 7 jours de traitement avec un délai d'attente de 4 jours. Par conséquent, le traitement des porcs au Canada selon le schéma posologique de Polyflex figurant sur l'étiquette et suivant l'ancien délai d'attente américain de 15 jours devrait être suffisamment prudent pour éviter la présence de résidus détectables dans les porcs exportés.

SOUTIENS FINANCIERS ACTUELS DU gFARADc^{MC}

Organisations de producteurs

Alberta Lamb Producers
Canadian Cattlemen's Association
Producteurs d'œufs d'incubation du Canada
Conseil canadien du porc
Fédération canadienne du mouton
Producteurs de poulet du Canada
Producteurs laitiers du Canada
Producteurs d'œufs du Canada
Ontario Sheep Farmers
Éleveurs de dindon du Canada
Association canadienne du veau

Institut canadien de la santé animale

Sociétés pharmaceutiques

Elanco Canada
Merck Animal Health
Zoetis Canada
BioAgriMix
Vétoquinol N.A. Inc

Bayer Inc.
Boehringer Ingelheim Canada Ltd
Partner Animal Health
Huvepharma Canada

Associations de transformation et d'alimentation animale

Association de nutrition animale du Canada
Association des transformateurs laitiers du Canada
Conseil canadien des transformateurs d'œufs et de volailles

Associations vétérinaires

Ontario Veterinary Medical Association
Association canadienne des vétérinaires porcins
Association canadienne des vétérinaires aviaires
Small Ruminants Veterinarians of Ontario
Ontario Association of Bovine Practitioners
Western Canadian Assoc. of Bovine Practitioners
Atlantic Bovine Practitioners Assoc.

Les nouveaux supporteurs sont les bienvenus!

Si vous ou votre entreprise souhaitez soutenir gFARADc^{MC} par le biais d'une adhésion annuelle individuelle, veuillez contacter le bureau gFARADc^{MC}, dont les coordonnées figurent ci-dessous. Tous les supporteurs sont identifiés sur le site gFARADc^{MC} www.cgfarad.usask.ca