

ARCHIVÉE - Rapport du comité sur la sécurité de la STBR pour les humains

Janvier 1999 Santé Canada

Contexte

Le comité sur la sécurité de la STBR pour les humains a été formé en avril 1998 en réponse à une demande de Santé Canada concernant l'examen des données scientifiques utilisées par le Bureau des médicaments vétérinaires pour déterminer l'innocuité de la viande, du lait et des produits laitiers provenant des troupeaux laitiers canadiens traités par le Nutrilac (STBR) pour la consommation humaine. Une chronologie détaillée des activités du comité figure ci-après.

En demandant au CRMCC de convoquer un comité d'experts, Santé Canada déclarait qu'« il est essentiel d'assurer en tout temps la confiance du public dans la sécurité de l'approvisionnement laitier. Dans les cas où les scientifiques de la santé n'aboutissent pas à un consensus sur les questions de sécurité des médicaments et lorsqu'il y a une controverse sérieuse dans le milieu scientifique international sur la sécurité et l'efficacité d'un médicament vétérinaire, il convient de créer un comité consultatif d'experts externes pour conseiller, de façon indépendante, Santé Canada. » On n'a pas fait appel au comité pour formuler des commentaires sur le processus d'examen du Bureau des médicaments vétérinaires de Santé Canada. On lui a toutefois donné le mandat « d'examiner les rapports scientifiques internationaux et les conclusions sur la STBR » et « de formuler des observations et des recommandations concernant la pertinence des données scientifiques soumises par le fabricant de Nutrilac (STBR) ou d'examiner l'information scientifique existant ailleurs afin d'établir des évaluations scientifiques judicieuses concernant les risques pour la santé humaine associés à l'administration du Nutrilac (STBR) au troupeau laitier canadien ».

La composition du comité repose sur des suggestions provenant de Santé Canada et du CRMCC. Le CRMCC a communiqué avec les membres éventuels du comité et a obtenu leur accord pour y participer. L'intention au départ était que le comité comprenne une expertise représentative dans les domaines de la pédiatrie, de l'endocrinologie, de l'oncologie, de la pharmacologie et de la toxicologie, de l'épidémiologie, de l'immunologie et de la nutrition. Les membres du comité ont travaillé de façon bénévole, sans rémunération de la part de Santé Canada ou du CRMCC.

Devant l'extraordinaire quantité de renseignements scientifiques associés à ce dossier actif depuis plus de neuf ans à Santé Canada, on a convenu que le comité embaucherait un adjoint à la recherche pour l'aider à examiner la documentation et à rechercher les données scientifiques disponibles autres que la présentation du fabricant. L'adjointe à la recherche, M^{me} Cindy Woodland, candidate au doctorat à l'Université de Toronto (Département de pharmacologie), a été nommée en juin 1998.

Le comité a d'abord été informé de la nature de son mandat par des fonctionnaires de Santé Canada, notamment les docteurs Young, Paterson et Lachance. En dehors de cette première séance d'information, le comité a fonctionné comme un agent du CRMCC, et le rapport qui suit est présenté comme une évaluation entièrement indépendante.

Le comité a reçu 11 volumes de données scientifiques de Santé Canada représentant les dossiers contenant la documentation pertinente sur la sécurité humaine relative au Nutrilac. En août 1998, le comité a également reçu un rapport préparé par l'équipe d'examen interne de Santé Canada, qui a été nommé « Analyse des lacunes ». Le rapport initial a été soumis à Santé Canada le 21 avril 1998. Les membres du comité d'experts sur la sécurité de la STBR pour les humains a également obtenu, en août 1998, un rapport supplémentaire soumis à Santé Canada par deux membres de l'équipe d'examen interne le 10 juin 1998. Une liste sommaire des documents scientifiques et des articles publiés remis au comité par les fonctionnaires de Santé Canada ou par les membres du comité est annexée au présent rapport (annexe 1).

Examen des conflits d'intérêts

Au cours du recrutement du comité d'experts, tous les membres éventuels ont été informés de la politique de Santé Canada en matière de conflits d'intérêts. Tous les membres ont rempli un formulaire décrivant toutes les activités professionnelles qui pourraient être considérées comme susceptibles d'affecter leur impartialité. Le CRMCC et Santé Canada ont regardé de près ces formulaires avant l'annonce de la composition finale du comité. Les questions entourant les conflits d'intérêts ont également été examinées avec le comité lors d'une première téléconférence le 12 mai 1998 et lors de la première réunion du comité le 20 juillet 1998.

Membres du comité

Voici de brèves notices biographiques des membres du comité. Les curriculum vitae détaillés sont disponibles sur demande.

Dr Stuart M. MacLeod

Stuart MacLeod (président) a obtenu son doctorat en médecine de l'Université de Toronto en 1967. Après des études supérieures en pharmacologie et une formation en médecine interne à l'Université McGill, il a obtenu son doctorat en 1972 et le FRCPC en 1973. Il a occupé plusieurs postes à l'Université de Toronto entre 1973 et 1986. Au moment de son départ de l'Université de Toronto, il était professeur aux départements de médecine, de pédiatrie, de biochimie clinique et de pharmacologie. De 1987 à 1992, le docteur MacLeod a été doyen de la faculté des Sciences de la santé à l'Université McMaster. Il est actuellement professeur d'épidémiologie clinique et de biostatistique aux départements de médecine et de pédiatrie de l'Université McMaster, où il est directeur fondateur du Father Sean O'Sullivan Research Centre du St. Joseph's Hospital (Hamilton). Le docteur MacLeod a siégé à de nombreux comités consultatifs nationaux et internationaux en lien avec son expertise en pharmacologie et en toxicologie cliniques, en pharmacologie pédiatrique, en éducation médicale et en développement international. Il a rédigé plus de 190 publications et publié cinq livres. *Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, copublié

avec le docteur Ingeborg C. Radde (Toronto), en est à sa deuxième édition. Le docteur MacLeod est également vice-président aux affaires médicales d'Innovus Research Inc., organisme de recherche à contrat de Burlington issu de l'Université McMaster en 1984.

Dre Réjeanne Gougeon

Réjeanne Gougeon a obtenu son B.Sc. en nutrition de l'Université Laval en 1963 et est ensuite allée faire un stage en diététique à Dayton (Ohio). De 1964 à 1966, elle a travaillé comme diététicienne administrative et thérapeutique à l'hôpital Douglas à Québec, où elle a été directrice du service alimentaire. La docteure Gougeon a obtenu sa M.Sc en nutrition de l'Université Columbia en 1967. Elle a ensuite enseigné au département d'économie domestique du Collège Marianopolis à Montréal et au School of Home Economics à l'Université de la Colombie-Britannique. La docteure Gougeon a obtenu son doctorat en médecine expérimentale en 1979 à l'Université de Montréal. En 1986-1987, elle a reçu une bourse de recherche postdoctorale de l'Université McGill, où elle est actuellement professeure assistante à la faculté de Médecine et à l'École de diététique et de nutrition humaine. Elle est scientifique médicale au département de médecine du Royal Victoria Hospital de Montréal depuis 1988. Son principal intérêt en recherche concerne le métabolisme des protéines dans l'obésité et le diabète sucré de type 2. La docteure Gougeon est auteure ou co-auteure de 32 publications et 9 articles de synthèse, livres et chapitres.

Dr Gerald S. Marks

Gerald Marks a obtenu son B.Sc et sa M.Sc. en chimie en 1950 et en 1951 respectivement, à l'Université de Cape Town. Il a obtenu un doctorat en chimie organique à l'Université Oxford en 1954. Le docteur Marks a occupé le poste de professeur assistant au Département de pharmacologie de l'Université de l'Alberta en 1962. En 1969, il a été nommé à la direction du Département de pharmacologie et de toxicologie à l'Université Queen's (Kingston, en Ontario). Il a occupé ce poste jusqu'en 1988, année où il est revenu au poste de professeur. Le docteur Marks a été président de la Société pharmacologique du Canada (1984-1985), président de la Federation of Biological Societies (1988-1989) et président du XII^e Congrès international de l'Union internationale de pharmacologie tenu à Montréal en 1994. De 1994 à 1998, il a été deuxième vice-président de l'Union internationale de pharmacologie. Il est actuellement membre du Conseil de recherches médicales du Canada. Le docteur Marks a été membre du groupe de travail sur les produits chimiques dans l'environnement et les problèmes de reproduction humaine au Nouveau-Brunswick (1983-1984). Il a été coéditeur du *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* de 1981 à 1986. Le docteur Marks est membre de la Toxicology Society of Canada depuis nombre d'années et il a écrit plusieurs exposés et articles de synthèse dans le domaine de la toxicologie.

Dr Michael Pollak

Michael Pollak a obtenu son doctorat en médecine de l'Université McGill en 1977. Il a poursuivi sa formation de 3^e cycle en médecine interne et en oncologie médicale au St. Michael's Hospital, au Toronto Hospital et au Princess Margaret Hospital à Toronto, pour revenir à Montréal en 1985. Le docteur Pollak est professeur de médecine et d'oncologie à l'Université McGill. Il pratique comme oncologue clinicien et effectue également des recherches cliniques et de laboratoire. Il détient

actuellement une bourse de clinicien-chercheur du FRSQ. Sa recherche est financée par l'Institut national du cancer du Canada et par le Conseil de recherches médicales du Canada. Le champ d'intérêt du docteur Pollak concerne le rôle des hormones dans la cancérogenèse et il a entrepris récemment des recherches ayant trait aux facteurs de croissance de substances apparentées à l'insuline. En se fondant sur des indices tirés de sa recherche en laboratoire, il a publié récemment des articles, en collaboration avec des collègues de l'Université Harvard, souvent cités dans le *Lancet* et dans *Science*, concernant la relation entre les niveaux d'IGF-1 dans le sérum et le risque de cancer de la prostate et du sein.

Dr Milton Tenenbein

Milton Tenenbein a obtenu son doctorat en médecine de l'Université du Manitoba en 1973. Il a reçu son accréditation de spécialiste en pédiatrie en 1978 et celui de spécialiste en toxicologie en 1982. Le docteur Tenenbein est actuellement professeur de pédiatrie et de pharmacologie et thérapeutique à l'Université du Manitoba. Il est membre du conseil d'administration de la Société pédiatrique du Canada. Le docteur Tenenbein est également ex-président de l'Association canadienne des centres anti-poison et président élu de l'American Academy of Clinical Toxicology. Il est auteur de 125 publications et de plus de 20 chapitres de livres, principalement dans le domaine de la toxicologie pédiatrique.

Mme Cindy Woodland

Cindy Woodland est candidate au Ph.D. du Département de pharmacologie de l'Université de Toronto. Sa recherche concerne le rôle du rein dans la toxicologie humaine. Elle a travaillé comme adjointe de recherche dans les domaines du transport de médicament mammaire et rénal et de la toxicologie maternelle-fœtale à la division de pharmacologie et de toxicologie cliniques du Hospital for Sick Children à Toronto. M^{me} Woodland a remporté plusieurs prix de la Société canadienne de pharmacologie clinique et de l'Université de Toronto. Elle a obtenu une bourse d'études de la Fondation canadienne de fibrose kystique et détient actuellement une bourse de recherche de l'Université de Toronto. Depuis 1993, Mme Woodland est assistante d'enseignement pour les cours de pharmacie, de pharmacologie et de toxicologie à l'Université de Toronto.

Fonctionnement du comité

Chronologie des réunions du comité et des événements connexes

1. Premières discussions entre le CRMCC et Santé Canada
janvier 1998
2. Premier contact avec le Dr S.M. MacLeod comme président éventuel
février 1998
3. Acceptation de la part du Dr MacLeod du rôle de président du comité
mars 1998

4. Désignation des membres du comité, y compris examen des conflits d'intérêts
avril 1998
5. Première téléconférence
12 mai 1998
6. Deuxième téléconférence
3 juin 1998
7. Démission d'un membre, le Dr Richard Gallagher
juin 1998
8. Remplacement du Dr Gallagher par le Dr Michael Pollak
juin 1998
9. Recrutement de l'adjointe à la recherche, M^{me} Cindy Woodland
juin 1998
10. Examen de la documentation concernant la sécurité de la STBR pour les humains et IGF-1
juin 1998
11. Réunion des Drs Marks et MacLeod avec M^{me} Woodland à Toronto concernant les questions de pharmacologie et de toxicologie
26 juin 1998
12. Réunion du comité à Ottawa
20 et 21 juillet 1998
13. Appel au milieu scientifique pour obtenir des exposés scientifiques
14 août 1998
14. Téléconférence avec le comité de l'ACV concernant les résidus antibiotiques
5 octobre 1998
15. Réunion du comité à Ottawa
23 octobre 1998
16. Participation du Dr S.M. MacLeod au comité sénatorial de l'agriculture et de la foresterie
29 octobre 1998
17. Examen des progrès avec le CRMCC (Drs Dinsdale et Brazeau)
16 novembre 1998
18. Préparation de l'ébauche du rapport
décembre 1998
19. Distribution de l'ébauche du rapport
21 décembre 1998
20. Mise au point et distribution du rapport
8 janvier 1999

21. Téléconférence avec les membres du comité

11 janvier 1999

22. Présentation du rapport au CRMCC

12 janvier 1999

Questions posées au comité

On a demandé au comité d'étudier quatre questions précises :

1. Les résidus de STBR et d'IGF-1 peuvent-ils avoir des effets sur la réaction immunitaire humaine?
2. Les résidus de STBR et d'IGF-1 peuvent-ils avoir des effets sur la croissance intestinale et le développement du nouveau-né?
3. Est-il nécessaire d'étudier la toxicité chronique et la reproduction chez des animaux de laboratoire pour évaluer les risques de la STBR et de l'IGF-1 pour la sécurité de l'alimentation des humains?
4. Existe-t-il un risque éventuel de cancérogénicité chez les humains à la suite de l'ingestion de lait contenant des résidus de STBR et d'IGF-1?

On a également demandé au comité d'experts sur la sécurité de la STBR sur les humains de formuler des commentaires sur la qualité de la preuve scientifique disponible à la Division de la sécurité humaine du Bureau des médicaments vétérinaires dans son analyse du dossier du Nutrilac. Le comité a considéré indirectement l'information contenue dans l'Analyse des lacunes, bien que ce rapport s'intéresse principalement aux questions de processus et à la question de savoir si l'examen de la sécurité humaine a été entrepris conformément aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les aliments et drogues*. En soi, l'Analyse des lacunes n'est pas un document scientifique; toutefois, les questions posées par les auteurs ont trait aux données scientifiques qui relèvent du mandat du comité d'experts sur la sécurité de la STBR pour les humains. Le rapport qui suit présente des commentaires sur les questions scientifiques pertinentes, mais ne tient pas compte des questions relatives à un processus appartenant à Santé Canada.

Le défi de l'évaluation des risques indirects de toxicologie humaine

Dans des circonstances normales, une évaluation de la sécurité d'un produit thérapeutique pour les humains nécessiterait des essais sur des modèles animaux dans des conditions aiguës, subaiguës et chroniques. Si aucune toxicité n'est constatée même à des doses au-delà de celles qui sont prévues pour utilisation chez les humains, l'administration à des sujets humains pourrait alors commencer. Cette approche ne s'applique pas à la STBR, parce qu'elle ne sera jamais administrée directement à des sujets humains. La contrepartie humaine, la somatotropine humaine recombinante, est approuvée pour usage thérapeutique dans le traitement des déficiences des hormones de croissance. Aucune toxicité majeure n'est reconnue aux doses

thérapeutiques normales, bien que le cancer colorectal ait été associé à des concentrations d'hormones de croissance endogènes pathologiquement élevées en acromégalie. On étudie actuellement la somatotropine humaine exogène pour traiter l'insuffisance coronarienne et retarder les effets du vieillissement, particulièrement celui de la musculature.

La somatotropine bovine recombinante est sans effet sur les récepteurs des hormones de croissance chez les humains. Tel qu'il est noté ailleurs dans le présent rapport, la STBR cause toutefois une production accrue de IGF-1 et peut, selon les études avec des rats, entraîner une réaction immunitaire chez certains receveurs de doses par voie orale. Cette dernière réaction peut justifier une étude plus approfondie en vue de déterminer la probabilité de réactions d'hypersensibilité chez les humains. Les conséquences de l'exposition humaine à une production légèrement accrue de IGF-1 (plus de 1 % au-delà d'une exposition normale) seraient impossibles à étudier chez un modèle animal ou chez un modèle humain. Le risque accru d'exposition au IGF-1, si exposition il y a, est entièrement indirect et infinitésimalement petit comparativement au risque, s'il existe, découlant d'une exposition au IGF-1 endogène. Le comité d'experts est d'avis unanime que des essais de toxicologie supplémentaires concernant les risques indirects de l'exposition au IGF-1 seraient injustifiés.

Commentaires concernant le processus d'examen

Le comité d'experts sur la sécurité de la STBR pour les humains a entrepris sa tâche en comprenant qu'un examen scientifique objectif des données concernant les risques pour la sécurité humaine associés aux produits alimentaires provenant de troupeaux laitiers traités par la STBR était nécessaire. Il est rapidement devenu évident que d'autres questions étaient importantes pour le public canadien, pour des employés de Santé Canada, pour des membres du Comité sénatorial de l'agriculture et de la foresterie et pour les médias. Le travail du comité a été compliqué par les suggestions dans la presse et dans des communications verbales selon lesquelles un ou plusieurs membres du comité, y compris le président, pouvaient être en conflit d'intérêts. Ces critiques ont persisté, bien que le comité ait procédé en partant du principe qu'il s'agit de l'étude de questions scientifiques objectives et de l'examen de la preuve sur des questions biologiques, qui sont au-dessus de tout conflit d'intérêts. Tous les membres du comité se sont conformés préalablement aux normes gouvernementales normales concernant la communication des activités professionnelles. Dans les domaines importants pour l'examen en cours, il serait presque impossible de réunir un comité d'experts au Canada sans qu'il comprenne des personnes ayant travaillé avec des entreprises pharmaceutiques à titre scientifique ou consultatif. Le comité souhaite souligner son rôle en tant qu'organisme d'examen scientifique objectif qualifié pour fournir des conseils, tel qu'on lui demande, au secteur public et au secteur privé.

Le comité comprend son mandat afférent à la *Loi sur les aliments et drogues* qui exige que le promoteur d'une présentation de drogue nouvelle ait la responsabilité de prouver la pureté, la sécurité et l'efficacité du produit examiné. Le comité ne croit pas qu'il y ait quelque raison d'entreprendre un examen du dossier concernant la preuve de pureté (bonne fabrication) et d'efficacité. L'efficacité est inscrite dans le mandat du comité élaboré par l'Association

canadienne des vétérinaires. Le comité s'est intéressé exclusivement aux questions de sécurité humaine et a fonctionné dans le domaine de la preuve scientifique. Il n'a pas été considéré dans la portée du travail du comité d'examiner les valeurs publiques, les angoisses ou les arguments émotifs qui pourraient être formulés pour ou contre l'introduction de produits remaniés génétiquement comme la STBR. Le comité reconnaît qu'il s'agit de préoccupations légitimes pour la population canadienne; toutefois, la tribune appropriée pour discuter de ces préoccupations se trouve dans le processus parlementaire, et non dans l'examen scientifique des médicaments à Santé Canada.

Examen de la documentation et des rapports scientifiques internationaux

On a demandé particulièrement au comité, dans son mandat, d'examiner les rapports scientifiques internationaux et les conclusions qui ont été formulées sur la STBR, y compris celles du Comité mixte d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA), de la Commission des communautés européennes, de la US Food and Drug Administration et du US National Institute of Health. Le comité a examiné tous les rapports disponibles, mais il a porté une attention particulière à l'examen du plus récent publié par les services des additifs alimentaires de l'OMS dans la monographie 41. L'examen préparé par la cinquantième réunion du Comité mixte d'experts sur les additifs alimentaires de la FAO/OMS est intitulé « Évaluation toxicologique de certains résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments ». La section sur la somatotropine bovine recombinante et sur le facteur de croissance de substances apparentées à l'insuline dans les tissus et le lait (section 2.2) est particulièrement pertinente au mandat du comité. Le comité a conclu que l'examen scientifique dans ce rapport est complet et précis et que l'analyse détaillée des questions couvertes adéquatement dans ce rapport n'a pas été reprise. Le présent rapport aborde en particulier les questions posées au comité d'experts sur la sécurité humaine par Santé Canada et ne reprend pas les questions couvertes adéquatement par le rapport du JECFA.

La documentation sur les effets biologiques du IGF-1 est vaste. Au moins mille publications ont été examinées dans les douze derniers mois par des pairs dans la documentation scientifique. Dans les limites du temps dont il disposait, le comité a examiné les documents jugés les plus en rapport avec les questions posées par Santé Canada. Les références pertinentes sont citées dans le rapport suivant.

Discussion des questions de sécurité humaine associées à la STBR

Exposition humaine aux produits alimentaires d'origine bovine

Statistique Canada (1992) indique que les Canadiens dépensent plus de 10 % de leur budget d'alimentation pour les produits laitiers. Les autorités de la santé reconnaissent depuis des décennies la place importante du lait dans un régime équilibré (1). Depuis 1944, ce qui est maintenant le *Guide alimentaire canadien pour manger sainement* recommande la consommation de deux à quatre portions de produits laitiers par jour. Malgré cette recommandation, l'adulte canadien moyen ne consomme que l'équivalent de 1,6 tasse de lait par jour (un équivalent lait =

180 g de fromage (sauf le cottage) ou un litre de yaourt) et la consommation de produits laitiers varie selon l'âge (tableau 1) (2,3). Une enquête sur la santé en Ontario signale que les femmes consomment une plus grande variété de produits laitiers que les hommes et que la consommation totale diminue avec l'âge. De plus, chez les personnes de 12 ans et plus, 40 % consomment moins de 2 portions de produits laitiers par jour, 22 % en consomment de 2 à 2,9 portions, et 27 % en consomment plus de 3 portions (4). Les produits laitiers sont une importante source alimentaire de calcium, de vitamines D, A, B₂ et B₁₂ pour de nombreux Canadiens.

Tableau 1 - Consommation quotidienne moyenne de produits laitiers par adulte au Québec (1970-1990) (Nombre de portions)

Age (année)	Sexe	1970	1990
18-34	M	2.1	2.4
18-34	F	1.3	1.8
35-49	M	1.3	1.8
35-49	F	0.9	1.2
50-64	M	1.6	1.3
50-64	F	0.9	1.1
65-74	M	1.0	1.3
65-74	F	0.9	1.0
Tous	M et F	1.3	1.6

Le lait de vache est un excellent aliment à cause de sa teneur élevée en éléments nutritifs et parce qu'il est facile à absorber et à digérer. Il fournit 13 % de l'énergie du régime alimentaire canadien. Soixante-dix pour cent du lait est utilisé pour la production de beurre, de fromage, de

yaourt, de crème glacée, de lait en poudre et d'autres produits alimentaires (5). La tendance canadienne actuelle est à l'augmentation de la consommation de fromage et de yaourt et à la diminution de la consommation de lait (tableau 2) (6).

Tableau 2 - Consommation d'équivalents de lait par personne, 1973-1993

Produits laitiers	1973	1983	1993
Lait liquide total (L)	94,31	96,95	85,62
Équivalents lait - fromage (L)	34,44	47,17	63,00
Équivalents lait - yaourt (L)	0,61	1,85	3,08
Équivalents lait - total par année (L)	129,36	145,97	151,70
Équivalents lait - total par jour (L)	0,35 (1,4 tasse)	0,40 (1,6 tasse)	0,42 (1,7 tasse)

Le diabète sucré de type 1 a été associé à la consommation de lait de vache par les nouveau-nés pour lesquels l'allaitement maternel est normalement indiqué (7). Au Canada, les professionnels de la santé recommandent universellement l'allaitement maternel des nouveau-nés jusqu'à 28 jours. Presque tous les nouveau-nés sont allaités ou reçoivent une formule. Vers l'âge de quatre mois, environ 25 % des bébés canadiens consomment du lait de vache (K. Gray-Donald, nutritionniste et épidémiologiste, Université McGill, communication personnelle), les autres recevant une formule au moins jusqu'à l'âge de 9 mois, tel qu'on le recommande (8), s'ils ne sont pas allaités.

Bien que cela varie selon le lieu géographique, environ les deux tiers des mères allaitent leur bébé à l'hôpital de sorte que le bébé bénéficie au moins des propriétés immunitaires du colostrum et, éventuellement, de son facteur de croissance de substances apparentées à l'insuline élevé (IGF-1), dont on a démontré qu'il stimule le développement intestinal (9). À la naissance, les enfants boivent environ de 850 mL à 1,2 L (maximum) de lait par jour. Cette même consommation de 850 mL (moins d'un litre) est maintenue toute la première année, les besoins d'énergie supplémentaire étant satisfaits par des aliments solides. À l'âge de 8 mois, la recommandation concernant la consommation de lait est de 850 mL (3,5 tasses) par jour. Par conséquent, d'après les chiffres tirés du tableau 3, la quantité de IGF-1 consommée quotidiennement par un bébé de 4 mois allaité au sein (~16 mg d'après l'observation que la concentration de IGF-1 est en moyenne dans le lait humain de ~19 ng/ml six à huit semaines

après la naissance) est supérieure à celle qui est consommée par un enfant d'un an buvant du lait de vaches non traitées (~3 mg) ou de vaches traitées par la STBR (~ 5 mg). On évite généralement le lait de vache chez les nouveau-nés, chez 3 à 5 % des bébés plus âgés qui présentent des allergies à ses protéines et chez les personnes qui ne tolèrent pas le lactose.

Certaines populations humaines boivent du lait depuis plus de dix mille ans et elles ont bénéficié de sa contribution nutritive, particulièrement en protéines et en calcium, à mesure que leur régime alimentaire s'est axé sur les céréales et a moins dépendu des produits de la chasse et de la cueillette. Dans le passé, le rendement de la production des vaches laitières a assuré un approvisionnement adéquat en lait pour tous les Canadiens à mesure que la population augmentait. Comparativement à 1951, 2,9 % de plus de lait a été produit en 1991 par 849 000 vaches de moins (diminution de 49 % de la taille du troupeau laitier) (10).

Pharmacologie et toxicologie de la somatotropine

La somatotropine, connue couramment sous le nom d'hormone de croissance, est une hormone produite par la glande pituitaire qui est essentielle à la vie. Son but est d'encourager la croissance et d'assurer la régulation du métabolisme des protéines, des lipides et des hydrates de carbone. L'absence de somatotropine dans certaines quantités biologiques conduit au nanisme. On peut prévenir ce résultat en administrant l'hormone exogène. Traditionnellement, l'hormone de croissance humaine était prélevée sur des cadavres pour traiter ces enfants. Les problèmes associés à cette première approche comprenaient un approvisionnement limité de glandes pituitaires et, dans des cas rares, la transmission de maladies (maladie de Creutzfeldt-Jakob). Toutefois, avec le développement de la technologie de l'ADN recombinante, il est possible de produire une forme synthétique de la somatotropine humaine. Maintenant, tous les enfants souffrant de nanisme pituitaire sont traités avec l'hormone de croissance humaine recombinante.

La somatotropine bovine recombinante (STBR) est la contrepartie bovine de l'hormone de croissance humaine. Ses propriétés pharmacologiques ne se distinguent pas de celles de sa contrepartie bovine naturelle. On considère qu'elle est biologiquement inactive chez les humains parce qu'elle démontre une liaison négligeable aux récepteurs de l'hormone de croissance humaine. Elle présente une toxicité aiguë négligeable avec un LD₅₀ (oral) chez les rats de 5000 mg/kg (11) et un LD₅₀ (sous-cutané) chez les souris de 500 mg/kg (12).

La somatotropine bovine recombinante est une protéine dont le poids moléculaire est de 21 872 daltons. Elle a été mise au point comme produit commercial pour augmenter la production laitière des vaches en lactation. Lorsque les vaches reçoivent les doses de STBR recommandées, la teneur en STb (mesurée comme somatotropine naturelle plus recombinante) dans le lait n'augmente pas (13).

Dans le produit étudié, Nutrilac, l'alanine N-terminal d'une des quatre variantes naturelles de la STb endogène est remplacée par la méthionine. La STBR dans le lait de vache est largement dégradée par le processus de pasteurisation, la majeure partie du reste étant digérée dans le tube gastro-intestinal humain (14,15). Ainsi, une infime quantité de l'hormone ingérée serait

disponible pour absorption. Bien qu'on croie généralement que cette grande molécule ne serait pas absorbée intacte, certaines des données présentées par Monsanto contestent cette opinion (voir l'annexe 2 et la discussion sous la rubrique Controverses). On a trouvé des anticorps de la somatotropine dans des rats après l'administration orale de fortes doses (de 0,1 à 50 mg/kg/jour) de cette hormone (16). Voilà une preuve que, du moins à de très fortes doses, une partie de la somatotropine peut être absorbée intacte et peut produire un effet biologique présentant le risque de situations immunologiques défavorables comme les allergies. Une réaction immunitaire identique se produirait avec la STb naturelle ou recombinante.

La somatotropine a des effets directs et indirects. Les effets directs comprennent la stimulation de l'hydrolyse triglycéride et la production de glucose hépatique. Aspect plus important, la somatotropine stimule la production du facteur de croissance de substances apparentées à l'insuline (IGF-1) qui est responsable de la production de bon nombre d'effets biologiques associés à la somatotropine. Bien que la somatotropine bovine et la somatotropine humaine montrent des différences dans la séquence des acides aminés et qu'elles soient spécifiques à l'espèce dans leur activité biologique, l'IGF-1 ne montre aucune spécificité à l'espèce. En résumé, la somatotropine bovine n'a aucun effet entraîné par les récepteurs chez les humains, mais l'IGF-1 bovin produit des effets identiques chez les vaches et chez les humains.

IGF-1

L'IGF-1 est une plus petite molécule que la STBR avec un poids moléculaire de 7 649 daltons. Eu égard à la sécurité humaine, il s'agit du principal agent de préoccupation, parce qu'il assure la médiation de la plupart des actions de la STb et que l'IGF-1 bovin est identique à sa contrepartie humaine. Les examens détaillés qu'on retrouve dans la documentation médicale en disent beaucoup sur cet agent.

La somatotropine se lie aux récepteurs dans divers tissus et stimule la production d'IGF-1 et sa diffusion vers des tissus distants où elle exerce ses effets biologiques. Des quantités supérieures de somatotropine dans le sang entraînent une production accrue d'IGF-1. Toutefois, la quantité d'IGF-1 dans le sang des individus est régulée dans des limites étroites par un mécanisme commun à la plupart des hormones. C'est ce qu'on appelle la boucle de contre-réaction. Si pour quelque raison la concentration d'IGF-1 dans le sang augmente au-delà du niveau habituel d'une personne, la sécrétion de somatotropine est inhibée de sorte que la production d'IGF-1 traditionnelle est ralentie. Ce phénomène a été démontré chez les rats (17) et chez les humains (18). La boucle de contre-réaction maintient les concentrations hormonales dans le sang dans des limites étroites.

Dans une certaine mesure, le processus de liaison aux protéines de l'IGF-1 dans le sang représente un autre mécanisme homéostatique qui contrôle l'IGF-1 biologiquement actif. La majeure partie de l'hormone en circulation est attachée aux protéines de liaison spécifiques en circulation. La capacité de liaison de l'IGF du sérum sert de tampon régulant la bioactivité de l'IGF (19).

On doit insister sur le fait qu'il existe une hétérogénéité considérable de personne à personne quant aux niveaux d'IGF-1 dans le sérum, c'est-à-dire que des personnes en santé peuvent avoir des niveaux d'IGF-1 substantiellement différents non associés à l'apport alimentaire d'IGF-1. Les maladies de déficience de l'hormone de croissance et d'acromégalie sont associées à des niveaux d'IGF-1 très faibles et à des niveaux très élevés, respectivement. Entre ces extrêmes, des personnes ont des niveaux d'IGF-1 dans le sérum qui peuvent différer de plus de 100 mg/ml (20,21,22). Dans le contexte de ces importantes variations entre individus, l'absorption de l'IGF-1 du tube intestinal (que certains auteurs ont estimée absente et d'autres, mesurable mais faible) est considérée comme un facteur déterminant négligeable des niveaux d'IGF-1 en circulation. Bien que certains auteurs aient déjà affirmé que l'IGF-1 ne peut pas être absorbé, des études sur les rats prouvent que l'IGF-1 peut en fait être absorbé, particulièrement en présence de molécules comme l'aprotinine et la caséine (23). Bien que nous reconnaissons qu'une certaine absorption soit possible, l'importance biologique du phénomène serait négligeable à cause des facteurs susmentionnés. En ce qui concerne les effets locaux de l'IGF-1 sur les muqueuses intestinales, parce que le lait humain a une concentration d'IGF-1 supérieure à celle des vaches traitées par la STBR ou des vaches non traitées (tel que décrit ci-après), si la légère augmentation de la concentration d'IGF-1 du lait de vaches traitées par la STBR avait un effet biologique néfaste, le lait maternel humain aurait théoriquement un effet encore plus néfaste.

Effets de la somatotropine sur la composition et les caractéristiques du lait de vache

Les effets du traitement des vaches par la STBR sur la composition et les caractéristiques du lait sont les suivants :

- Le goût et la saveur du lait, comme les ont déterminés les experts du comité avant et après la pasteurisation, ne changent pas (24).
- Le supplément de STBR administré aux vaches multipares cent jours après le vêlage, tel qu'il est recommandé, n'affecte pas la teneur en protéines du lait (25). Les proportions d'alpha, de beta et de kappa de la caséine qui sont importantes pour la production du fromage demeurent les mêmes. Les études montrent que la teneur en protéines n'est pas affectée aussi longtemps que l'équilibre positif de l'énergie et de l'azote est maintenu. Le stade de la lactation plus que le supplément de STBR détermine les quantités relatives et les sites de caséines et de protéines du lactosérum (26,27). La protéine du lait de vache représente 3,4 % (w/w) du lait total et les résidus de STb et d'IGF-1, 0,00001 % (w/w) du lait total.
- La teneur de lactose et d'hydrate de carbone n'est pas affectée (4,76 par rapport à 4,77 % chez 35 vaches de contrôle par rapport à 32 vaches multipares traitées) (28).
- La teneur en matière grasse totale est indiscernable (3,59 % chez 35 vaches de contrôle par rapport à 3,52 % chez 32 vaches traitées) dans le lait des vaches traitées et non traitées (26,29). Le profil de l'acide gras spécifique a été observé comme n'étant pas affecté par le

supplément de STBR dans un certain nombre d'études (26,27). Une petite diminution du gras saturé et une augmentation des gras monoinsaturés dans le lait des vaches traitées par la STBR ont également été signalées, particulièrement aux premières étapes du traitement (27). Des augmentations d'acides gras à longue chaîne ont été signalées dans le lait des vaches traitées par la STBR résultant d'un équilibre énergétique négatif et d'une mobilisation consécutive des tissus adipeux. Cependant, à mesure que l'apport énergétique volontaire augmente et que l'équilibre énergétique positif est rétabli, la composition des acides gras du lait ne diffère pas de celle des animaux non traités (30). La réponse quant à la production laitière est la plus efficace lorsque la nutrition et la gestion de la santé des troupeaux laitiers sont optimales (31).

- La teneur en calcium (32) et la teneur en vitamines A et D et en autres minéraux ne sont pas affectées par le supplément de STBR. La composition et le volume du lait sont également influencés par la race, l'âge, la santé et la parité de la vache, le stade de lactation, la gestion alimentaire, le climat et la saison (31).
- La composition du lait est très associée à la question de sa teneur en STBR. Le lait de vache contient de la STb, qu'elle ait été complétée ou non avec la STBR. Une étude a permis de mesurer les niveaux de STb dans le lait provenant de 120 fermes laitières. Aucune des vaches n'avaient été traitées par la STBR. Néanmoins, la STb était présente dans le lait regroupé selon des concentrations allant jusqu'à 1 ng/mL (33). L'administration de la STBR se traduit par une augmentation des concentrations dans le sang. Toutefois, les cellules des glandes mammaires de la vache ne contiennent pas de récepteurs de STb (30), seulement des récepteurs d'IGF-1. Par conséquent, comme la STb dans le sang ne peut pas se transférer facilement au lait, les quantités de STb dans le lait des vaches traitées par la STBR n'augmentent pas.

Contrairement à la STb, les récepteurs d'IGF sont présents dans les glandes mammaires de la vache et, par conséquent, les niveaux d'IGF-1 dans le lait reflètent des concentrations de sérum. Des échantillons de lait prélevés dans 100 réservoirs de lait en vrac de vaches non traitées ont montré une moyenne de 4,32 ng/mL de concentration d'IGF-1 de l'ordre de 1,27 à 8,10 ng/mL (34). Les échantillons prélevés de 408 vaches non traitées variaient selon le stade de la lactation, les concentrations les plus élevées étant observées au début (6,2 mg/mL) pour diminuer par la suite et atteindre un minimum autour du jour 210 (1,85 mg/mL). La concentration moyenne d'IGF-1 dans le lait déterminée sept jours après le traitement par la STBR chez neuf vaches traitées trois fois par jour (avec la dose de 500 mg recommandée par le fabricant tous les 14 jours), comparée à celle de neuf vaches non traitées les mêmes jours a donné les résultats suivants (35) :

- 3,22, 2,62 et 3,78 mg/mL chez les vaches non traitées
- 3,50, 5,39 et 4,98 mg/mL chez les vaches traitées

Cette augmentation de l'IGF-1, qui est variable et qui pourrait représenter 8 µg par litre de lait (36,23), est considérablement inférieure à la variation normale observée à partir de facteurs

comme la parité et le stade de la lactation (33). Cela correspond à une augmentation quelque peu inférieure aux niveaux qu'on trouve dans le lait humain et dans d'autres fluides physiologiques (tableau 3).

La STb et l'IGF-1 sont des protéines. Par conséquent, la chaleur peut modifier leur conformation et leur activité. Bien que la pasteurisation détruise la majeure partie de l'activité de la STb ou de la STBR dans le lait de vache cru, elle ne modifie pas l'activité de l'IGF-1 (14,15). Toutefois, l'IGF-1 est complètement détruit dans la préparation des formules pour nourrissons (15).

En ce qui concerne les niveaux de STb et d'IGF-1 dans les tissus, des prélèvements biopsiques d'un muscle et du foie ont été effectués les jours 0, 7, 14, 21 et 28 chez cinq vaches en lactation recevant 500 mg de STBR les jours 0 et 14 (37). Au jour 21 du traitement, les concentrations de STb dans ces tissus n'avaient pas changé dans les muscles ($4,2 \pm 2,2$ par rapport à $3,7 \pm 2,7$ mg/g chez les vaches de contrôle), mais elles avaient augmenté dans le foie (25 ± 5 par rapport à 11 ± 4 mg/g chez les vaches de contrôle) (moyenne $\pm$ SD). La consommation de 500 g de viande non cuite (muscle) par une personne pesant 60 kg entraînerait une exposition éventuelle à 0,035 mg/kg/jour de STBR de vaches traitées comparativement à 0,030 mg/kg/jour de vaches non traitées. De même, la consommation identique de foie non cuit entraînerait une exposition éventuelle à 0,210 mg/kg/jour de STBR de vaches traitées comparativement à 0,092 mg/kg/jour pour les vaches non traitées. Compte tenu que ces études ne montrent aucun effet hormonal aux niveaux de 50 000 mg/kg/jour dans l'étude de 90 jours sur les rats, l'exposition pour les humains indique une marge de sécurité très large (16).

Sept jours après l'administration de la STBR (500 mg), on a constaté que les vaches traitées avaient des concentrations comparables d'IGF-1 dans le muscle squelettique (312 ± 130 mg/g) comparativement aux vaches non traitées (272 ± 160 mg/g). Les concentrations d'IGF-1 dans le foie s'étaient accrues considérablement chez les vaches traitées (162 ± 36 ng/g) par rapport aux vaches non traitées (72 ± 9 mg/g) (38). Une personne de 60 kg mangeant 500 g de viande crue (muscle) ou de foie cru de vache traitée par la STBR est exposée quotidiennement à 2,60 ou 1,35 mg/kg de poids corporel d'IGF-1, respectivement, bien en deçà d'une concentration pouvant avoir une activité biologique significative chez les humains.

Tableau 3 - Concentrations du facteur de croissance de substances apparentées à l'insuline dans les fluides corporels

Échantillon	Concentration d'IGF-1	Volume(mL/j)	Référence
Lait de vache	3,9 (1-9)	variable	14,39
Lait de vache après traitement par la STBR	5,9 (1-13)	variable	14,39

Lait humain	post partum, jour 1 : 17,6 post partum, jour 2 : 12,8 post partum, jour 3 : 6,8 post partum, jours 4 à 9 : ~7 à 8 post partum, 6 à 8 semaines : 19 (13-40)		40 41
Plasma humain	120-380		42
Salive humaine	3,0- 9,8	1500	20
Liquide pancréatique humain	3,8-60,8	1500	20
Bile humaine	4,5-8,2	500	20
Sécrétion jéjunale humaine	24,0-315,8	500	20
Contenu gastrique humain	12,0-78,8	2000	20

a moyennes (intervalles) **b** intervalles

Controverses

Incidence biologique de l'IGF-1

Il est clair que la pasteurisation ne dénature pas l'IGF-1 dans le lait. Le degré de dégradation de l'IGF-1 en acides aminés inactifs et en peptides dans le tube gastro-intestinal après l'administration orale est imprécis. Il y a également preuve que les niveaux d'IGF-1, bien que faibles par rapport aux concentrations physiologiques normales dans les fluides biologiques, sont considérablement élevés dans le lait des vaches traitées par la STBR (39). Malgré ces considérations, le rapport du JECFA de février 1998 a conclu que la quantité additionnelle d'IGF-1 dans le sang, en ne supposant aucune dégradation dans le tube gastro-intestinal, représente 0,8 % de la sécrétion gastro-intestinale et 0,09 % de la production quotidienne d'IGF-1 chez les adultes. Puisque l'IGF-1 produit par les vaches a les mêmes propriétés chimiques que celui qui est produit par les humains, il est raisonnable de conclure qu'il est peu probable que la consommation à long terme des quantités additionnelles d'IGF-1 dans le lait constitue un danger pour les humains. Il est difficile d'envisager des effets locaux induits par l'IGF-1 sur le tube

gastro-intestinal devant le fait qu'on introduit une quantité équivalente à un maximum de 0,8 % d'IGF-1 endogène dans le tube gastro-intestinal (39).

Comme le souligne le sommaire de l'Analyse des lacunes (examen interne de la STBR de Santé Canada), il est intéressant de noter que les lignes directrices de la FDA pour les essais de toxicologie des stéroïdes sexuels (hormones sexuelles) endogènes énoncent que « si l'ingestion quotidienne chronique d'aliments n'entraîne pas une augmentation supérieure à 1 % de l'exposition à la synthèse quotidienne par le segment de la population ayant la production quotidienne la plus basse, il n'est pas nécessaire d'effectuer d'autres essais sur des animaux ». (Ces lignes directrices pour les stéroïdes sexuels ont été acceptées, en principe, comme lignes directrices appropriées pour d'autres hormones, notamment les peptides.) Le sommaire de l'examen interne de la STBR a demandé que les expositions à l'IGF-1 soient vérifiées chez les nouveau-nés et qu'une analyse plus détaillée de l'exposition humaine éventuelle à l'IGF-1 soit entreprise, particulièrement si l'utilisation de la STBR se répand. Toutefois, même si le lait de vache est consommé par les nouveau-nés humains, on pourrait s'attendre à ce que l'augmentation de l'exposition à l'IGF-1 soit en deçà de la limite de 1 % proposée par la FDA. Aspect plus important encore, les bébés consomment normalement du lait maternel humain qui contient de l'IGF-1 dans des concentrations considérablement supérieures à celles du lait des vaches traitées par la STBR. L'exposition au lait humain n'est manifestement pas considérée comme dangereuse.

L'incidence du cancer colorectal augmente chez les patients acromégaliques qui ont des concentrations endogènes pathologiquement élevées d'IGF-1 libre dans leur plasma (43). Étant donné la preuve épidémiologique récente concernant une relation entre les concentrations d'IGF-1 en circulation et le risque de cancer courant comme ceux de la prostate (21) et du sein (22), ainsi que des nombreux rapports antérieurs indiquant les actions mitogénétiques des facteurs de croissance de substances apparentées à l'insuline, le comité a examiné attentivement tous les aspects de cette question en évaluant la sécurité humaine de la consommation de produits alimentaires provenant de vaches traitées par la STBR.

La physiologie pertinente est complexe et les documents disponibles pour examen contiennent beaucoup d'information pertinente. Certains examens antérieurs, y compris ceux de Santé Canada, peuvent avoir simplifié la physiologie. Par exemple, on a cru que certains IGF administrés oralement ne peuvent pas être absorbés. Toutefois, dans certains systèmes de modèles expérimentaux, l'absorption de l'IGF-1 peut en fait se produire et cela peut comporter l'absorption de complexes formés entre l'IGF-1 et la caséine protéinique du lait (23,44). Par exemple, la biodisponibilité du rhIGF-1 radiomarqué donné aux rats (1 mg/kg p.o.) a augmenté de 67 % lorsqu'il est coadministré avec la caséine (23).

La seule preuve définitive de sécurité absolue du lait des vaches traitées par la STBR serait des données de suivi à long terme dans une population exposée aux produits alimentaires qui en proviennent. De telles données ne sont pas disponibles et, selon le comité, ces données représenteraient une norme de certitude de sécurité qui n'existe actuellement pour aucun autre produit alimentaire.

Le comité a également examiné les risques théoriques associés à la STBR et à l'IGF-1. Comme il est mentionné, ces risques méritent d'être étudiés, car il y a preuve que les personnes ayant des niveaux supérieurs d'IGF-1 en circulation peuvent être prédisposées à certains types de cancer (21,22). Toutefois, il est important de souligner que la très grande variation entre les personnes quant aux concentrations d'IGF-1 dans le sérum n'est pas du tout fonction de l'exposition aux aliments qui contiennent plus ou moins d'IGF-1. Bien qu'il puisse se produire une certaine absorption d'IGF-1 par voie orale, la quantité absorbée est très petite par rapport à la quantité produite de façon endogène. Pour les raisons susmentionnées, il est très peu probable que la consommation de produits alimentaires provenant de vaches traitées par la STBR puisse élever les concentrations d'IGF-1 dans le sérum. Bien qu'il y ait preuve que la physiologie de l'IGF puisse être associée au cancer, ce qui demeure un champ de recherche actif, il n'y a aucune preuve, selon l'avis unanime des membres du comité d'après les données actuelles, que la consommation par voie orale d'IGF-1 par les humains soit associée à un risque de cancer ou à des niveaux d'IGF-1 en circulation. La teneur en IGF-1 du régime alimentaire est plus influencée par le fait qu'une personne consomme des produits laitiers que par le fait qu'elle consomme des produits laitiers provenant de vaches traitées par la STBR plutôt que de vaches non traitées.

Il y a une préoccupation théorique concernant l'exposition des surfaces muqueuses du tube gastro-intestinal à l'IGF-1 contenu dans le lait provenant de vaches traitées par la STBR. Toutefois, sur le plan biologique, il est très peu probable que cela présente un danger, car la concentration d'IGF-1 dans le lait des vaches traitées par la STBR est très inférieure à la concentration normalement présente dans les fluides digestifs sécrétés par les humains (tableau 3). Le lait humain a également des concentrations d'IGF-1 très supérieures à celles du lait des vaches traitées ou non traitées (tableau 3).

Effets immunologiques de la STBR

Le fabricant du Sometribove (Nutrilac) a entrepris une étude de la toxicité orale sur trois mois (90 jours) du Sometribove chez le rat qui a soulevé certaines préoccupations concernant la sécurité humaine (annexe 2). Avant la publication de cette étude, on croyait généralement que le Sometribove n'exercerait aucun effet physiologique chez les humains parce qu'il est spécifique à l'espèce et qu'il serait, en outre, dégradé dans le tube gastro-intestinal avec les autres peptides. Cependant, la constatation que certains rats traités avec le Sometribove manifestent des réactions immunitaires a remis en question cette croyance.

Étant donné le résultat apparemment anormal constaté à 14 semaines dans le groupe de 0,1 mg/kg/jour (1 rat sur 30 a manifesté une réaction immunitaire), le comité croit que la possibilité de réactions d'hypersensibilité mérite une exploration. Le promoteur a suggéré que cette conclusion était attribuable à une erreur d'étiquetage ou à l'hypersensibilité extrême du rat ayant réagi. Le comité se préoccupe de l'incertitude continue de l'explication et de l'incapacité du promoteur de résoudre la question d'une erreur d'étiquetage qui suppose une infraction aux bonnes pratiques de laboratoire. Le comité s'intéresse moins aux réactions immunitaires à des doses très élevées, mais est d'avis qu'il faut un éclaircissement du risque d'hypersensibilité STBR administrée oralement à des doses inférieures. Le comité est d'avis que

le promoteur devrait reprendre cette étude sur 90 jours à des doses de STBR de 0,1, 0,5 et 5 mg/kg/jour administrées oralement. Afin de réconcilier la controverse sur l'antigénicité avec les fonctionnaires de Santé Canada, le promoteur devrait soumettre les données obtenues à partir des études entreprises conformément à de bonnes pratiques de laboratoires et analysées à la satisfaction des scientifiques de Santé Canada.

Résidus antibiotiques

La monographie du Sometribove (Nutrilac) affirme que le traitement des vaches par la STBR conduira à un risque accru de mammite clinique. Le comité d'experts sur la sécurité de la STBR convoqué par l'ACV estime une augmentation de 25 % du nombre de cas de mammite clinique, mais ajoute avec prudence que cela équivaut à une augmentation générale d'environ 10 % seulement, lorsque les ajustements suivants sont pris en considération :

- L'augmentation du risque ne se produit que pendant la période de traitement, qui devrait commencer 56 à 70 jours après le vêlage, et
- Le nombre de vaches traitées diminuera lorsque les vaches reçoivent le Nutrilac en raison de la mise en œuvre du système actuel de commercialisation du lait selon la gestion des approvisionnements qui essaie de faire correspondre l'offre de lait à la demande.
- On peut supposer que cette augmentation de l'incidence de la mammite clinique entraînera une augmentation correspondante de l'utilisation des antibiotiques. On s'est inquiété que cela puisse entraîner une augmentation du contenu de résidus antibiotiques dans le lait de vache. Toutefois, le Canada a un programme d'essai en application pour tout le lait regroupé dans les réservoirs; ainsi, les résidus antibiotiques seront maintenus selon des normes acceptées sur le plan national. De plus, même si l'utilisation globale des antibiotiques peut augmenter en réponse à une incidence supérieure de la mammite clinique, les membres du comité sont d'avis à l'unanimité que cette augmentation serait trop faible pour avoir une importance biologique. Plus particulièrement, il est très peu probable qu'elle ait un effet sur l'importante question de santé publique associée à l'accroissement de la résistance aux antibiotiques. Bien que la résistance antimicrobienne soit liée à l'exposition de bactéries aux antimicrobiens, le degré d'exposition accru suite au traitement de cette affection serait marginal comparativement à d'autres utilisations agricoles et humaines. La quantité de l'utilisation des antibiotiques pour le traitement des infections chez les animaux est négligeable comparativement à leur utilisation à long terme comme facteurs favorisant la croissance. (Dr Donald Lowe, The Mount Sinai and The Toronto Hospital, Toronto (Ontario), communication personnelle).

Conclusions

Le comité est d'avis unanime qu'on a fourni des données adéquates au Bureau des médicaments vétérinaires pour permettre de prendre des décisions raisonnables sur la sécurité de la viande,

du lait et des produits laitiers provenant du troupeau laitier canadien traité par le Nutrilac (STBR) pour les humains. Le comité reconnaît qu'il existe des difficultés extraordinaires pour tirer des inférences au sujet du potentiel de toxicité humaine indirecte associée à la production accrue d'IGF-1 chez les animaux traités par la STBR. La connaissance médicale et scientifique au sujet de l'IGF-1 continuera sans doute d'augmenter; toutefois, le comité ne croit pas qu'il y ait en ce moment une probabilité significative d'augmentation de la toxicité humaine découlant des très petites augmentations de la concentration d'IGF observées dans le lait et les autres produits de vaches traitées par la STBR.

Le comité a examiné des rapports scientifiques internationaux et leurs conclusions concernant la STBR et il est d'accord avec ces rapports en ce qui concerne la sécurité de la viande, du lait et des produits laitiers provenant de vaches traitées par la STBR pour les humains.

Le comité se préoccupe de l'indication selon laquelle la STBR peut causer une réaction immunitaire chez les rats exposés à une forte dose. Cette conclusion indique tout au moins un potentiel de réactions d'hypersensibilité possibles chez les humains; toutefois, ces réactions se produiraient en réponse à la STb naturelle tout autant qu'à la STb recombinante. Le comité est d'avis qu'on devrait demander au promoteur de répéter les études de toxicité sur 90 jours et d'explorer s'il existe un risque réel de réactions d'hypersensibilité à la dose de 0,1 mg/kg/jour.

On a demandé au comité d'étudier quatre questions précises. Voici ces questions et nos conclusions :

a. Les résidus de STBR et d'IGF-1 peuvent-ils avoir des effets sur la réaction immunitaire humaine?

Tel qu'il est mentionné plus haut, le comité considère que l'étude sur 90 jours de Monsanto a démontré une réaction immunitaire à la STBR. Il est prévu que la STb naturelle serait également antigénique. Il n'y a aucun fondement permettant de s'attendre à une réaction immunitaire à l'IGF-1. Le potentiel de réactions d'hypersensibilité à la STb ou à la STBR dans le lait demeure un point controversé. Il est nécessaire de réaliser une étude plus approfondie pour expliquer si la réaction immunitaire observée est importante en association avec de très faibles concentrations de STBR, telles qu'on peut les observer dans le lait de vache.

b. Les résidus de STBR et d'IGF-1 peuvent-ils avoir des effets sur la croissance intestinale et le développement du nouveau-né?

Il n'existe aucune possibilité que la STBR influence la croissance intestinale et le développement du nouveau-né humain, puisque l'hormone bovine est inactive chez les humains. Toutefois, l'IGF-1 a des effets biologiques équivalents chez les vaches et chez les humains. Les bébés consomment normalement du lait maternel humain qui contient des concentrations d'IGF-1 beaucoup plus élevées que celles du lait bovin de vaches non traitées ou traitées par la STBR. Par conséquent, les résidus de STBR et d'IGF-1 dans le lait

de vaches traitées par la STBR ne sont pas considérés comme dangereux pour le nouveau-né. Il ne serait pas justifiable d'exiger d'autres études.

c. Est-il nécessaire d'étudier la toxicité chronique et la reproduction chez des animaux de laboratoire pour évaluer les risques de la STBR et de l'IGF-1 pour la sécurité de l'alimentation des humains?

Étant donné l'absence d'augmentation des concentrations de somatotropine de vaches traitées par la STBR et que les augmentations des concentration d'IGF-1 dans le lait entraîneraient l'ingestion de quantités représentant moins de 1 % de l'exposition endogène normale, il n'est pas justifié de réaliser des études sur la toxicité chronique et la reproduction avec des animaux de laboratoire. Il est possible que des études sur la reproduction soient pertinentes, compte tenu de la sécurité des animaux, mais cet aspect va au-delà du mandat du comité. Rien ne justifie le fait d'entreprendre des études sur la toxicité chronique et la reproduction, puisque ce produit manque d'effets entraînés par les récepteurs chez les humains. Toutefois, le comité est d'avis que la question de la réaction d'hypersensibilité suite à des doses chroniques nécessite un éclaircissement.

d. Existe-t-il un risque éventuel de cancérogénicité chez les humains à la suite de l'ingestion de lait contenant des résidus de STBR et d'IGF-1?

Le produit étudié, la STBR, est sans effet biologique chez les humains et ne pose par conséquent aucun risque de cancer. Comme substance endogène, l'IGF-1 peut jouer un rôle dans la pathophysiologie de la néoplasie; il n'existe toutefois aucune preuve que l'absorption orale d'IGF-1 soit cancérogène. Le milieu scientifique manifeste un intérêt considérable pour les effets de l'IGF-1, et la recherche mondiale parviendra sans doute à expliquer tout rôle de l'IGF-1 dans le cancer. Selon le comité, Santé Canada n'aurait pas raison de demander au fabricant de Nutrilac d'entreprendre d'autres études sur l'IGF-1 en ce qui concerne la pathogenèse de la malignité humaine.

Références

1. Mongeau E. The role of dairy products in the Canadian Diet. National Institute of Nutrition, Canadian Agri-food Research Council, July 1995.
2. Santé et Bien-être social Canada: Nutrition Canada. Rapport sur les habitudes alimentaires, Ottawa, 1977.
3. Santé Québec: Enquête québécoise sur la nutrition. Rapport préliminaire, 1993.
4. Ontario administration of health: Ontario Health Survey, 1990, Regional Report, Ontario, September 1992.

5. Statistique Canada et commission canadienne du lait: l'industrie laitière canadienne, Ottawa, 1989.
6. Statistique Canada: Consommation apparente des aliments par personne au Canada, Ottawa, 1963, 1973, 1983, 1993.
7. American Academy of Pediatrics: Work Group on Cow's Milk Protein and Diabetes Mellitus. Infant feeding practices and their possible relationship to etiology of diabetes mellitus. *Pediatrics* 94(5): 752-754, 1994.
8. L'allaitement et les substituts du lait maternel. Wyeth-Ayerst Canada Inc., 1996.
9. Houle VM, Schroeder EA, Park YK, Odle J, Donovan SM. Orally administered IGF-I stimulates intestinal development without exerting systemic effects. *Proceedings of the Annual Meeting of Endocrine Society, Washington DC*, p. 518, June 14-17, 1995.
10. Sturgeon GA. Improving efficiencies in dairy cattle production 1951-1991. *Agri-food research in Ontario* 17(2): 2-7, 1994.
11. Auletta CS. Acute oral toxicity study in rats. Monsanto Technical Report BD-86-31, 1986.
12. Branch DK. Acute toxicity of recombinant bovine growth hormone administered subcutaneously to mice. Monsanto Technical Report ML-82-185, 1983.
13. Groenewegen PP, McBride BW, Burton JH, Elsasser TH. Bioactivity of milk from bST treated cows. *Journal of Nutrition* 120(5): 514-520, 1990.
14. Juskevich JC, Guyer CG. Bovine growth hormone: Human food safety evaluation. *Science* 249: 829-960, 1990.
15. Miller MA, Hildebrandt JR, White TC, Hammond BG, Madsen KS, Collier RJ. Determination of insulin-like growth factor I (IGF-I) concentrations in raw, pasteurized and heat-treated milk. *Journal of Dairy Science* 72(Suppl. 1): 186-187, 1989.
16. Richard D, Odaglia G, Deslex P. Three month (90-day) oral toxicity study of sometribove in the rat: determination of sometribove immunoglobulin in rat serum. Monsanto Technical Report SA-88-353, 1989.
17. Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chui L, Hintz RL. Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science* 212: 1279-1281, 1981.
18. Cheetam TD, Clayton KL, Taylor AM, Holly J, Matthews DR, Dunger DB. The effects of recombinant human insulin-like growth factor 1 on growth hormone secretion in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 40: 515-522, 1994.
19. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Reviews* 16: 3-34, 1995.

20. Chaurasia OP, Marcuard SP, Seidel ER. Insulin-like growth factor-I in human gastrointestinal exocrine secretions. *Regulatory Peptides* 50: 113-119, 1994.
21. Chan J, Stampfer M, Giovannucci E, Gann P, Ma J, Wilkinson P, Hennekens C, Pollak M. Plasma insulin-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 279: 563-566, 1998.
22. Hankinson S, Willet W, Colditz G, Hunter D, Michaud D, Deroo B, Rosner B, Speizer F, Pollak M. Circulating insulin-like growth factor I level and risk of breast cancer. *The Lancet* 351: 1393-1396, 1998.
23. Kimura T, Murakawa Y, Ohno M, Ohtani S, Higaki K. Gastrointestinal absorption of recombinant human insulin-like growth factor-1 in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 283: 611-618, 1997.
24. Barbano DM, Lynch JM, Bauman DE, Hartnell GF, Hintz RL, Nemeth MA. Influence of N-methionyl bovine somatotropin on milk composition. *Monsanto Technical Report MSL 9640*, 1989.
25. Gallo GF, Block E. Effects of recombinant bovine somatotropin on nutritional status of dairy cows during pregnancy and of their calves. *Journal of Dairy Science* 73: 3266-3275, 1990.
26. Leonard M, Hung HT, Robitaille G, Block E. Effect of sustained-release form of somatotropin on the profile of milk proteins and fatty acids during a full lactation. *Canadian Journal of Animal Science* 70: 811-819, 1990.
27. Lynch JM, Barbano DM, Bauman DE, Hartnell GF. Influence of sometribove, (recombinant methionyl bovine somatotropin) on protein and fatty acid composition of milk. *Journal of Dairy Science* 71(Suppl. 1): 100, 1988. (Abstract)
28. Collier RJ, Hartnell GF. Effect of sometribove on milk composition in dairy cattle. *Monsanto Technical Report MSL 9640*, 1989.
29. Bauman DE, Eppard PJ, DeGeeter MJ, Lanza GM. Responses of high-producing dairy cows to long-term treatment with pituitary somatotropin and recombinant somatotropin. *Journal of Dairy Science* 68: 1352-1362, 1985.
30. Peel CJ, Bauman DE. Somatotropin and lactation. *Journal of Dairy Science* 70: 474-486, 1987.
31. Daughaday WH, Barbano DM. Letters. *JAMA* 265: 1389-1390, 1991.
32. Bauman DE, Hard DL, Crooker BA, Partridge MS, Garrick K, Sandles LD, Erb HN, Franson SE, Hartnell GF, Hintz RL. Long term evaluation of a prolonged-release formulation of N-methionyl bovine somatotropin in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science* 72: 642-651, 1989.

33. Torkelson AR, Dwyer KA, Rogan GJ, Ryan RL. Radioimmunoassay of somatotropin in milk from cows administered recombinant bovine somatotropin. *Journal of Dairy Science* 70(Suppl. 1): 146, 1987.
34. White TC, Hildebrandt JR, Torkelson AR, Miller MA, Madsen KS, Lanza GM, Collier RJ. A survey of insulin-like growth factor-I (IGF-I) concentrations in commercial bulk tank milk samples. Monsanto Technical Report MSL 8671, 1989.
35. Torkelson AR, Lanza GM, Birmingham BK, Vicini JL, White TC, Dyer SE, Madsen KS, Collier RJ. Concentration of insulin-like growth factor I (IGF-I) in bovine milk: effect of herd, stage of lactation and sometribove. *Journal of Dairy Science* 71(Suppl. 1): 152, 1998. (Abstract)
36. Etherton TD, Kris-Etherton PM, Mills EW. Recombinant bovine and porcine somatotropin: Safety and benefits of these biotechnologies. *Journal of the American Dietary Association* 93: 177-180, 1993.
37. Hammond BG, Collier RJ, Miller MA, McGrath M, Hartzell DL, Kotts C, Vandaele W. Food safety and pharmacokinetic studies which support a zero meat and milk withdrawal time for use of somatotropin in dairy cows. *Ann Rech Vet* 21(Suppl 1): 1075-1205, 1990.
38. Miller MA, Bussen SC, Cole WJ, Hale MD, Mandel S, Curran TL, Hammond BG, White TC, Collier RJ. Comparison of insulin-like growth factors and somatotropin levels in milk, blood, muscle and liver following injection of formulated sometribove administered subcutaneously to Holstein cows. Monsanto Technical Report MSL 9134, 1989.
39. Ungemach FR, Weber NE. Recombinant bovine somatotropins (addendum). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, February 1998.
40. Baxter RC, Zaltsman Z, Turtle JR. Immunoreactive somatomedin-C/insulin-like growth factor I and its binding protein in human milk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 58: 955-959, 1994.
41. Corps AN, Brown KD, Rees LH, Carr J, Prossers CG. The insulin-like growth factor I content in human milk increases between early and full lactation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 67: 25-29, 1988.
42. Breier BH, Milsom SR, Blum WF, Schwander J, Gallaher BW, Gluckman PD. Insulin-like growth factors and their binding proteins in plasma and milk after growth hormone-stimulated galactopoiesis in normally lactating women. *Acta Endocrinology* 129: 427-435.
43. Ezzat S, Melmed S. Clinical review 18: Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 72(2): 245-249, 1991.
44. Xian CJ, Shoubridge CA, Read LC. Degradation of IGF-1 in the adult rat gastrointestinal tract is limited by a specific antiserum or the dietary protein casein. *Journal of Endocrinology* 146: 215-225.

Lexique

STb

Somatotropine bovine

STBR

Somatotropine recombinante

Caséine

Principale protéine qui se trouve dans le lait; présente dans le lait caillé (les concentrations dans le lait humain et dans le lait de vache sont de 4,4 g/l et de 20 g/l, respectivement)

ACV

Association canadienne des vétérinaires

Dalton

Unité de masse égale à un atome d'hydrogène

FAO

Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

FDA

Food and Drug Administration (États-Unis)

Formule

Produit commercial substitué au lait maternel humain pour alimenter les nourrissons

FRSQ

Fonds de la recherche scientifique du Québec

Analyse des lacunes

Rapport préparé par l'équipe d'examen interne de la STBR

IGF-1

Facteur de croissance de substances apparentées à l'insuline

Examen interne de la STBR

Examen de la STBR entrepris par l'équipe d'examen interne de la STBR

JECFA

Comité d'experts mixte sur les additifs alimentaires

LD₅₀

Dose nécessaire pour causer la mort chez 50 % des animaux traités

Nutrilac

Marque de commerce enregistrée de la STBR (Sometribove) fabriquée par Monsanto

Pasteurisation

Processus de chauffage du lait et d'autres substances à une température modérée pendant une période définie afin de détruire les bactéries indésirables

Plasma

Partie liquide de la lymphe et du sang

Concentrations de plasma par rapport aux concentrations de sérum

Pour les substances discutées dans ce rapport, la distinction est sans importance et nous avons suivi les mesures déterminées par les auteurs originaux

Équipe d'examen interne

Un coordonnateur et deux membres de la Division de la sécurité de la STBR humaine du Bureau des médicaments vétérinaires de la Direction des aliments, un membre de la Division de l'évaluation des dangers des produits chimiques pour la santé du Bureau de la sécurité des produits chimiques de la Direction des aliments et un membre du Bureau des sciences de la Direction des produits thérapeutiques nommés par Santé Canada pour « déterminer s'il existe des lacunes dans les données scientifiques concernant les risques pour la santé humaine associés au Nutrilac (STBR) dans le troupeau laitier canadien ».

CRMCC

Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada

rhIGF-1

facteur de croissance de substances apparentées à l'insuline recombinant humain

SD

Écart-type

Sérum

Portion d'eau du sang après coagulation

Somatotropine

Hormone de croissance

Sometribove

STBR fabriquée par Monsanto (Nutrilac)

ST

Somatotropine

OMS

Organisation mondiale de la santé

Annexe 1

Information distribuée aux membres du Comité d'experts sur la sécurité de la STBR pour les humains

- Human Safety Report by D.R. Casorso, 1990 (Nutrilac File)
- Human Safety Report by M.S. Yong, 1995 (Nutrilac File)
- Human Safety Reports by M.S. Yong, 1995, General rbST and IGF-1 Reports (General Report File)
- Human Safety Report by M.S. Yong, 1998, Immunogenicity, Need for Chronic Toxicity, (General Report File)
- Copies of major references from the above Human Safety Reports
- U.S. FDA Freedom of Information Summary for Posilac, 1993
- JECFA Evaluation Reports
- U.S. National Institute of Health Report on Human Safety
- European Union Evaluation Report on rbST
- Third Party Submissions (e.g. Toronto Food Policy Group Position Paper)
- FDA responses to concerns expressed by Dr. Epstein, Ms. Mullarkey, Johanna Dairies
- Monsanto Submissions (including: MSL 8531, 8633, 8671, 8673, 9134)
- Three month (90 day) Oral Toxicity Study of Sometribove in the Rat, SA-88-353
- Effect of Recombinant Bovine IGF-1 on Growth Performance of Rats HLA Study No. 88-338
- A Comparison of the Growth Promoting Effects of Bovine Somatotropin Administered Orally or Injected Subcutaneously, MSL 5900
- Four week Gavage Study (rats) with zinc salt of Methionyl Bovine Somatotropin, HL 84-222
- Safety of bovine somatotropin by H.J. Guyda, prepared for: The Canadian Society for Clinical Investigation. September 21, 1998.
- Bovine somatotropin (BST). Public Affairs and Technical & Legislative Committee of the Institute of Food Science and Technology in the United Kingdom position statement dated June 11, 1998.
- Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL. Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. Science 212: 1279-1281, 1981.

- Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 279: 563-566, 1998.
- Cheetham TD, Clayton KL, Taylor AM, Holly J, Matthews DR, Dunger DB. The effects of recombinant human insulin-like growth factor I on growth hormone secretion in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 40: 515-522, 1994.
- Donovan SM, Chao JC-J, Zijlstra RT, Odle J. Orally administered iodinated recombinant human insulin-like growth factor-I (125I-rhIGF-I) is poorly absorbed by the newborn piglet. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 24: 174-182, 1997.
- Fhølenhag K, Arrhenius-Nyberg V, Sjögren I, MalmLöf K. Effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) on the small intestine: a comparison between oral and subcutaneous administration in the weaned rat. *Growth Factors* 14: 81-88, 1997.
- Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *The Lancet* 351: 1393-1396, 1998.
- Holly J. Insulin-like growth factor-I and new opportunities for cancer prevention. *The Lancet* 351: 1373-1375, 1998.
- Juskevich JC, Guyer CG. Bovine growth hormone: human food safety evaluation. *Science* 249: 875-884, 1990.
- Kimura T, Murakawa Y, Ohno M, Ohtani S, Higaki K. Gastrointestinal absorption of recombinant human insulin-like growth factor-I in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 283: 611-618, 1997.
- Ma L, Xu RJ. Oral insulinlike growth factor-I stimulates intestinal enzyme maturation in newborn rats. *Life Sciences* 61(1): 51-58, 1997.
- Phillips AF, Anderson GG, Dvorák B, Williams CS, Lake M, Lebouton AV, Koldovský O. Growth of artificially fed infant rats: effect of supplementation with insulin-like growth factor I. *American Journal of Physiology* 272: R1532-R1539, 1997.
- Pirazzoli P, Cacciari E, De Iasio R, Pittalis MC, Dallacasa P, Zucchini S, Gualandi S, Salardi S, David C, Boschi S. Developmental pattern of fetal growth hormone, insulin-like growth factor I, growth hormone binding protein and insulin-like growth factor binding protein-3. *Archives of Disease in Childhood* 77: F100-F104, 1997.
- Work Group on Cow's Milk Protein and Diabetes Mellitus. Infant feeding practices and their possible relationship to the etiology of diabetes mellitus. *Pediatrics* 94(5): 752-754, 1994.

Annexe 2

Étude de 90 jours de Monsanto : Détermination de l'immunoglobine du sometribove dans le sérum des rats

Ce document n'est pas disponible.