

administration de traitement par pompe doseuse. Les dosages ont été réalisés à T0 et T1 heure, afin de simuler le temps de circulation de l'antibiotique de la pompe doseuse à un abreuvoir. Parallèlement aux trois étapes, des échantillons témoins ont été réalisés pour doser chaque antibiotique dans une eau non désinfectée, afin d'évaluer sa stabilité naturelle après dilution. Tous les dosages ont été réalisés en double et l'analyse a été faite avec la moyenne des deux résultats obtenus.

Deux indicateurs ont été retenus pour vérifier la stabilité des antibiotiques : la variation entre les concentrations réelles et attendues à T0, ce qui a permis de connaître l'impact du désinfectant sur l'antibiotique dès la mise en contact; la variation des concentrations obtenues entre T24 et T0 (étape 1) ou entre T1 et T0 (étape 3) pour caractériser l'évolution dans le temps de cet impact. Un antibiotique a été considéré stable quand la concentration mesurée était comprise entre 90 et 110 % de la concentration attendue, ce qui correspond aux marges retenues dans les tests de stabilité (Directive 2004/28/CE et lignes directrices EMEA/CVMP/846/99-REV.1).

2. RESULTATS ET DISCUSSION

Les principes actifs de TMP et de sulfadiazine étant insuffisamment solubles, les tests ont été réalisés sur une seconde spécialité vétérinaire combinant ce couple de molécules. La solubilité médiocre de cette seconde spécialité vétérinaire a été suffisante pour valoriser les résultats de sulfadiazine mais pas de TMP, qui n'a donc pu être testé que sur la première spécialité vétérinaire qui était bien soluble. Pour la tylosine, seuls les résultats de la spécialité vétérinaire constituée de 100 % de tylosine ont été valorisés. Les essais sur une spécialité vétérinaire constituée de 9 % de tylosine ont donné des résultats incohérents par la méthode HPLC.

Aucun antibiotique n'a été dégradé au contact de l'hypochlorite de sodium (Tableau 1). Avec le peroxyde d'hydrogène, les concentrations en amoxicilline, sous forme de principe actif et spécialité vétérinaire, ont baissé de plus de 13 % à 24 heures dans l'étape 1, sachant qu'à 12 heures, la baisse était déjà respectivement de 12 et 9 % (non présentée dans le tableau). Une stabilité normale a été retrouvée avec la neutralisation du peroxyde d'hydrogène dans l'étape 2 (non présentée dans le tableau). La tylosine est également sensible à ce désinfectant dans l'étape 3 avec une baisse de la concentration de 11,3 % dès T0, puis légère aggravation de 6,2 % sur 24 heures. La dégradation moins marquée de la tylosine dans l'étape 1 peut s'expliquer par sa concentration plus forte lui conférant une meilleure stabilité. Ce résultat est cohérent avec le principe de réaliser les tests de stabilité à la plus basse concentration prévue afin de se positionner dans la situation la plus à risque (lignes directrices EMEA/CVMP/846/99-REV.1). Avec l'eau électrolysée, la sulfadiazine et la colistine sont respectivement dégradées de plus de 11 % et 20 % dès T0 dans l'étape 1. L'ajout de thiosulfate de sodium dans l'étape 2 a corrigé ce problème. Dans l'étape 3, seul le TMP semble stable à T0. Tous les autres antibiotiques sont dégradés : baisse de 12 % pour la tylosine, de 15-18 % pour la sulfadiazine et entre 42 et 52 % pour la doxycycline, l'amoxicilline et la colistine. A T1, la situation se dégrade peu, sauf pour la tylosine dont la concentration baisse

encore de 12,5 %. Enfin, l'ensemble des conclusions tirées pour les principes actifs et les spécialités vétérinaires étant similaires, il ne semble pas y avoir d'effet de la formulation sur la sensibilité de l'antibiotique au désinfectant.

Tableau 1 – Variations (en %) des concentrations en antibiotiques dans une eau témoin et traitée avec désinfectant

		Témoin		Hypochlorite de sodium		Peroxyde d'hydrogène		Eau Electrolysée	
		ét. 1 ⁽¹⁾	ét.3	ét.1	ét.3	ét.1	ét.3		
Δ entre les concentrations réelles et attendues à T0									
ΔC⁽²⁾ entre T24 et T0 (ét. 1) ou entre T1 et T0 (ét. 3)									
Doxycycline	PA ⁽³⁾	0,3	0,1	0,7	0,3	3,5	-2,6	-51,7⁽⁴⁾	
	SV ⁽³⁾	-0,1	-0,5	-0,2	-2,1	-0,6	-0,3	-1,6	
Amoxicilline	PA	-2,3	-4,7	-4,3	-3,8	-3,4	-8	-44,2	
	SV	-0,6	-0,5	-0,3	-0,4	0,3	-0,3	-0,3	
Colistine	PA	-2,6	-2,1	-5,3	-2,7	-3,5	-5,3	-41,5	
	SV	-0,1	0,1	-0,2	-13,7	-2,9	0,7	0,3	
TMP	PA	-2,3	-2,4	-4,4	-2,3	-1,9	-4,5	-42	
	SV	-0,5	-0,3	-0,1	-13,3	-4,3	0,5	0,3	
Sulfadiazine	PA	0,3	-0,1	-6,9	0,3	1,6	-20,4	-51,7	
	SV	-0,7	-0,7	-3,3	-0,9	-2,9	-3,1	-1,6	
Tylosine	PA	-0,2	1,4	-7,7	1,3	5,9	-20,7	-44,2	
	SV	-4,8	-4,9	-3,7	-8,6	-2,4	-5	-0,3	
Sulfadiazine	SV	-4,2	-3,9	-5,1	-4	-5,1	-4,3	-5,6	
	SV	-5	-1,7	0,5	-1,9	-0,1	-0,4	NE ⁽⁵⁾	
Sulfadiazine	SV1	-2,9	-3,1	-3,1	-3	-2,8	-11,3	-18,4	
	SV2	-1,4	0,1	0,3	0,2	0,2	0,7	5,1	
Tylosine	SV1	0,2	-1,7	0,3	0,2	0,5	-7,9	-15,3	
	SV2	-2,6	-0,4	0,2	-2,8	0,1	0,3	5,2	
Tylosine	SV	-1,1	-0,9	-2,1	-5,2	-11,3	-3,2	-12	
	SV	3,1	3,4	-0,1	4,3	-6,2	2,5	-12,5	

⁽¹⁾ ét = étape; ⁽²⁾ ΔC = Variation des concentrations ; ⁽³⁾ PA = principe actif, SV = spécialité vétérinaire ; ⁽⁴⁾ Cases grisées pour les résultats hors gamme de stabilité ; ⁽⁵⁾ Non Exploitable (résultats contradictoires entre les deux analyses)

CONCLUSION

Cette étude contribue à connaître la stabilité de plusieurs antibiotiques en présence de désinfectants dans l'eau d'élevage : aucun antibiotique n'a été dégradé au contact de l'hypochlorite de sodium. L'amoxicilline et la tylosine sont légèrement sensibles au peroxyde d'hydrogène. A part le TMP, aucun antibiotique n'est stable dans l'eau électrolysée. Dans ce cas, il est donc indispensable de raccorder la pompe doseuse à un circuit d'eau non désinfectée par ce type de biocide.

REMERCIEMENTS

Etude financée par France Agrimer. Les auteurs remercient le comité de pilotage : H. Amar et T. Moréac (Anses-ANMV), J. Dupuis (AFMVP), M. Liber (AVPO-SNGTV), M.A. Barthélémy (SIMV), N. Capdevielle (CEVA), C. Carles (Biove), R. Fleury (Coophavet).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Anses-ANMV, 2014. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2013. 57 p.
- Directive 2004/28/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.
- Lignes directrices EMEA/CVMP/846/99-REV.1. Guideline on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products.