

PROJET CABALE

IMPACT DU TRAITEMENT DES EAUX D'ABREUVEMENT DES PORCS, DES VOLAILLES ET DES LAPINS PAR LES BIOCIDES SUR LA STABILITE DES ANTIBIOTIQUES



ELEMENTS DE CONTEXTE

- Eau d'abreuvement vecteur de médication
- Eau d'abreuvement souvent désinfectée
- Pas d'exigences européennes dans les dossiers d'AMM sur la compatibilité biocide/ médicaments
- Précédente étude IFIP « Antibio'eau » financée par FranceAgrimer
- Objectif de CABALE dans le cadre du plan ECOANTIBIO 2017 : déterminer l'impact de l'usage de biocides pour la désinfection de l'eau d'abreuvement des porcs, volailles et lapins sur la stabilité des traitements antibiotiques



MATERIEL ET METHODES

→ Etude en 2 phases

- 1ere phase : Evaluation de la stabilité des antibiotiques en présence de biocides dans des eaux dites « standardisées »
- 2^e phase : Evaluation de la stabilité d'une sélection de couples antibiotiques dans une eau dite du terrain prélevée directement en élevage avicole.



PHASE 1

→ Choix des antibiotiques testés

- Selon les volumes de ventes 2005
- Selon leur utilisation dans au moins 2 des 3 filières choisies
- Eventuellement selon leur importance en médecine vétérinaire au sein des 3 filières représentées.

DOXYCYCLINE – AMOXICILLINE –
SULFADAZINE et SULFADIMETHOXINE
(associées au TMP) – TIAMULINE – COLISTINE

2 Spécialités vétérinaires testées



PHASE 1

→ Choix des biocides testés

- **Peroxyde d'hydrogène H₂O₂** (stabilisé à l'acide orthophosphorique) à 50 ppm
- **L'hypochlorite de sodium (NaClO)** à 0,5 ppm de chlore actif

→ 2 types d'eau

- **Eau douce** : pH 6 – 60mg de CaCO₃ equiv à 6° F
- **Eau dure** : pH 8 – 350mg de CaCO₃ equiv 35° F



PHASE 1

→ Dosage des antibiotiques à 2 niveaux de concentration

- A la concentration de la solution mère du bac mélangeur sur 24h = **Axe 1 Bac mélangeur**
- A la concentration de la posologie de traitement défini dans le RCP sur 6h = **Axe 2 Canalisations**

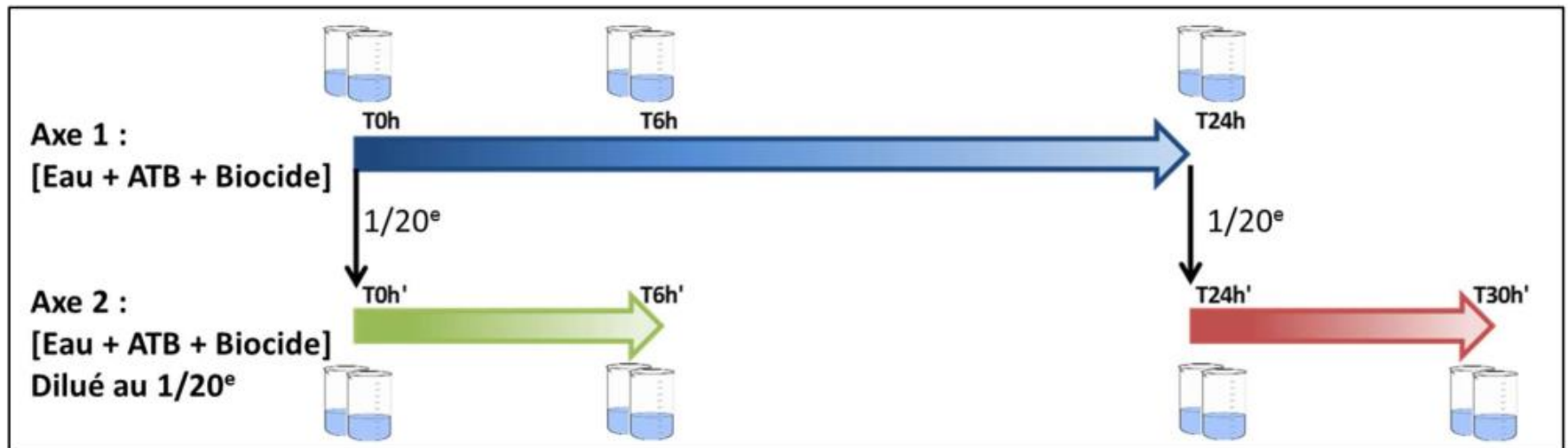


Figure 1: Design expérimental de l'axe 1 et 2 et échéances étudiées

PHASE 1

- Dosages Axes 1 et 2 réalisées en double pour chaque SV
- Etude de stabilité sans biocide également réalisée en double Axe 1 et 2 pour servir de témoins (eau + SV)
- A chaque échéance, stabilité du médicament exprimée en **pourcentage de recouvrement des concentrations moyennes en substance active dans les échantillons avec biocides par rapport à la concentration moyenne dans les échantillons sans biocide**
- Seuil retenu : plus de **10%** de perte de concentration par rapport au témoin sans biocide
- Avec un seuil de p valeur inférieur à 0,05 (T test)



PHASE 1

- Traitement statistique complémentaire en modèle mixte pour évaluer l'effet du biocide, de la dureté de l'eau et du temps sur la concentration en substance active pour chaque spécialité, en solution concentrée et diluée.



PHASE 2

- Etude sur une eau dite de « terrain »
- SV testées plus limitées
- Objectif : Evaluer l'impact du fer et du manganèse dans les eaux de boisson d'élevages sur la stabilité des antibiotiques en présence de peroxyde d'hydrogène (50 ppm)

Méthodologie identique à la phase 1

- Eau douce superficielle de puits

pH 6 – dureté 9° F – Fer : 536 µg/l – Mn : 117 µg/l

- AB testés :

Amoxicilline SV2 – Tiamuline SV1 – Doxycycline SV2



RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau 1 : Stabilité (%) ou pourcentage de recouvrement des concentrations moyennes en substance active dans les échantillons après traitement par rapport à la concentration moyenne dans les échantillons témoins

			Doxycycline		Amoxicilline		Sulfamides (Spé 1)		Sulfamides (Spé 2)		Tiamuline		Colistine (E2 + E1)	
			Spé 1	Spé 2	Spé 1	Spé 2	SDA	TMP	SDX	TMP	Spé 1	Spé 2	Spé 1	Spé 2
H ₂ O ₂	Eau douce	T0	97,1	94,9	97,6	103,1	96,8	98,1	92,9*	91,9*	101,9	106,0	98,8	98,7
		T6	100,2	102,9	99,1	72,4*	ND	ND	105,0	98,2	101,6	98,7	97,7	100,6
		T24	96,7	103,7	101,2	67,2*	97,4	98,3	85,4	86,0	100,6	99,1	101,1	100,4
		T0'	95,0	105,9	97,4	99,6	100,7	101,9*	99,1	99,5	100,9	102,0	95,3	98,8
		T6'	94,8	99,5	96,5	51,5*	99,3	99,7	88,9	87,4	100,1	107,0	97,1	98,5*
		T24'	97,0	97,3	96,9	66,7*	100,4	100,3	99,7	100,9	99,1	98,0	101,3	100,4
		T30'	97,2*	97,2	93,6	42,7*	99,4	100,7	95,7	93,4	98,4	101,5	103,7	100,2
	Eau dure	T0	103,1	100,3	96,6	95,7	96,8	95,2	101,2	100,6	101,8	98,4	98,0	99,7
		T6	100,0	99,6	95,4	68,2*	98,2	98,1	99,8	93,2	101,4	100,3	99,9	100,6
		T24	101,7	101,5	88,0*	70,2*	100,2	100,3	99,7	99,6	101,5	99,2	100,6	99,7
		T0'	99,5	100,7	99,1	94,8	92,8	91,2	88,6	89,3	96,3	100,5	100,4	99,6
		T6'	99,3	98,7	66,1*	33,9*	100,0	101,3	101,4	101,7	93,6	101,3	100,3	98,6
		T24'	98,7	99,7	88,2*	65,4*	98,9	99,0	97,6	97,5	99,0	107,9	100,3	99,7
		T30'	104,0	99,6	61,4*	27,2*	100,2	101,2	98,7	97,6	100,0	101,5	100,9	99,5
HOCl	Eau douce	T0	98,6	96,3	95,3*	101,1	100,6	101,1	93,6	91,7	97,8	99,3	104,2	98,8
		T6	98,9	93,1	100,1	95,3	102,9	102,7	91,8*	92,1*	99,0	96,7	96,1	100,1
		T24	97,6	87,9	100,3	93,6*	101,9	100,7	100,8	98,0	100,2	98,0	98,8	99,1
		T0'	96,0	95,5	94,7	98,6*	96,9	96,6*	102,5	103,7	91,1	92,0*	87,8	74,9*
		T6'	98,3	94,6*	95,2	98,6	98,2	97,2	84,8	84,6	97,0	91,7*	82,7*	73,3*
		T24'	93,9*	94,6*	97,2	96,5	98,8	100,0	99,6	100,8	98,1	92,8*	81,5*	73,7*
		T30'	95,5*	94,1*	101,1	97,4	96,6	97,1	97,2	95,2	95,7	93,8*	79,9*	73,5*
	Eau dure	T0	99,4	91,8	105,6	99,1	97,9	98,0	106,7	106,4	99,5	98,2	101,5	89,7*
		T6	99,1	97,0	101,7	98,3*	94,7	94,5	110,2	99,1	99,6	100,0	99,2	89,8*
		T24	99,6	98,0	104,3	103,2*	93,5	94,4	101,5	101,2	100,5	98,1	ND	89,7*
		T0'	87,7*	86,5*	88,4	90,1	94,6	98,0	99,6	99,9	90,8*	63,4*	84,3*	24,3*
		T6'	87,8*	83,6*	86,3*	87,5*	100,2	103,5	91,2	92,3	91,9*	63,2*	75,5*	29,6*
		T24'	88,9*	85,9	91,9	91,1*	88,5	105,2	98,6	102,9	90,8	68,9*	65,5*	35,4*
		T30'	88,5*	84,5	90,7*	89,8*	101,0	104,6	93,9	104,1	85,1*	70,2*	64,5*	33,6*

Stabilité < 90%

* = Résultat significatif

ND = Non Déterminé



RESULTATS ET DISCUSSION

- 10 médicaments testés (6 substances actives)
- le traitement de l'eau au **peroxyde d'hydrogène à 50 ppm** n'a impacté la stabilité que de **l'amoxicilline dès 6h** – perte de 12 à 73% observée entre 6 et 30 heures
- Effet significatif du traitement de l'eau à **l'hypochlorite de sodium (à 0,5 ppm de chlore actif)** sur la stabilités de 7 SV (**doxy amoxi tiamuline et colistine**). En eau dure et diluée et également en eau douce et diluée pour la **colistine**



RESULTATS ET DISCUSSION

→ Facteur potentiellement explicatif : concentration en chlore total

3 fois plus élevée dans les échantillons préparés avec l'eau dure (pH plus basique) qu'avec l'eau douce (pH plus acide) pour atteindre les 0,5 ppm de chlore actif.

Après ajout des spécialités dans l'eau, le pH est souvent diminué ce qui provoque une augmentation de l'activité du chlore disponible dans l'échantillon (et donc un taux de chlore actif supérieur à 0,5 ppm)

Action des médicaments sur le pH des solutions est formulation dépendante



RESULTATS ET DISCUSSION

- Le chlore en eau douce ne semble pas poser de problème sauf pour la colistine en solution diluée
 - Résultat différent de l'étude ANTIBI'EAU
- Effet spécialité? Cf dans CABALE différence de stabilité de la colistine entre la SV1 et la SV2



RESULTATS ET DISCUSSION

→ L'analyse en modèle mixte

- a permis d'évaluer l'effet potentiel des paramètres temps, dilution, dureté et spécialité vétérinaire
- A confirmé l'effet significatif du biocide désinfectant sur la quasi-totalité des solutions de spécialités vétérinaires concentrées ou diluées.
- Seules les solutions concentrées en sulfamides, en colistine et une des SV de doxycycline ne semblent pas impactées par la présence d'un biocide désinfectant.



RESULTATS ET DISCUSSION

→ RESULTATS PHASE 2

- Convergence avec les résultats de la phase 1 pour l'amoxicilline et la tiamuline
 - De fortes concentrations en fer et manganèse ne semblent pas affecter la stabilité des spécialités étudiées
- Résultats contradictoires pour la doxycycline
 - Stabilité affectée en présence de H₂O₂ en phase 2 alors que préservée en phase 1
- Limites : Echantillon d'eau prélevé pour test avec la doxycycline ne comportait pas les mêmes propriétés physico chimiques que pour les 2 autres SV
- Conclusion : la stabilité des SV revêt un caractère multifactoriel en conditions terrain



RECOMMANDATIONS au vu des résultats et des limites de ce projet

- Ouvrir les canalisations pour amener l'eau médicamenteuse en temps réel aux animaux
- Solution mère médicamenteuse préparée pour une journée maxi (voir ½ journée préférable)
- Connaissance et maîtrise par les éleveurs des BP d'usage des pompes doseuses (maîtrise du fonctionnement et contrôle régulier) – connaissance également des caractéristiques physico chimiques de l'eau administrée aux animaux



RECOMMANDATIONS au vu des résultats et des limites de ce projet

- Connaissance par les vétérinaires des facteurs influant sur la stabilité des SV
- Une vérification du pH de l'eau chlorée avant et après adjonction de la SV pourrait notamment être effectuée
- Stabilité d'une substance active variable selon la formulation des spécialités : utilité que les titulaires d'AMM mènent des études complémentaires



CONCLUSION

- Confirmation de l'impact des biocides désinfectants sur la stabilité de certains antibiotiques dans les eaux d'abreuvement des porcs, des volailles et des lapins.
- Limite de l'étude à 10 SV donc non extrapolables à toutes les SV
- Recommandations de BP formulées et diffusées aux éleveurs et vétérinaires



CONCLUSION

- Emission sur la base de ces résultats de **propositions** portées au niveau européen **pour améliorer les recommandations dans la ligne directrice EMEA/CVMP/540/03-Rev1 sur l'évaluation de la stabilité des antibiotiques à administrer dans l'eau de boisson.**
- Accord de principe donné par le GT européen
- Dans le cadre de la **nouvelle réglementation européenne relative aux médicaments vétérinaires**, des mesures appropriées pour assurer l'utilisation efficace et sûre des médicaments vétérinaires autorisés et prescrits pour administration par voie orale **doivent être définies.** Les travaux de CABALE permettront aux autorités françaises de porter ces recommandations au niveau européen



REMERCIEMENTS

- Financement plan ECOANTIBIO 2017
- Les personnels techniques de l'ITAVI et de l'IFIP qui ont effectué les prélèvements d'eau en élevage

