

## SUIVI DES RÉSIDUS DE SULFADIMÉTHOXINE DANS LE FOIE ET LA VIANDE DE LAPIN APRÈS ADMINISTRATION ORALE DANS L'EAU DE BOISSON.

Le Normand B.<sup>1</sup>, Chatellier S.<sup>1</sup>, Fleury R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *VeLVet, 47 bd Leclerc, 35460 St Brice-en-Coglès, France*

<sup>2</sup> *BOEHRINGER INGELHEIM, 23 rue du Prieuré, 44150 St Herblon, France*

Correspondant : b.lenormand@reseaucristal.fr

**Résumé** – La Sulfadiméthoxine est une molécule à large spectre, anti-infectieux très utile dans l'arsenal thérapeutique réduit des lapins. Vingt-huit lapins sevrés ont été traités avec du TRISULMIX Liquide® dans l'eau de boisson, en respectant les préconisations de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) soit 18,68 à 37,36 mg de sulfadiméthoxine et 4 à 8 mg de triméthoprime par kg de poids vif et par jour pendant 5 jours consécutifs, par voie orale ou 1 à 2 ml de solution pour 10 kg de poids vif et par jour pendant 5 jours consécutifs. Le temps d'attente pour la viande et les abats lapins est fixé à 8 jours. A la fin du délai de retrait, les analyses de résidus dans la viande et les foies de lapins sacrifiés, ne montrent aucune trace de résidus au-delà des LMR (limite maximale de résidus) : 13 à 24 µg/kg dans le muscle à 8 jours et 4 à 6 µg/kg à 12 jours, 10 à 27,7 µg/kg dans le foie à 8 jours et 2,1 à 8,7 µg/kg à 12 jours. Les valeurs des résidus du muscle et du foie ne sont pas corrélées et la décroissance des résidus entre le 8<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour après arrêt du traitement montre une élimination attendue de la molécule au cours du temps.

**Abstract – Rabbits sulfadimethoxine residues (muscle and liver) after drinking water administration.** Sulfadimethoxine is a broad spectrum anti-infectious molecule that is very useful in the reduced therapeutic arsenal of rabbits. Twenty eight weaned rabbits were treated with TRISULMIX Liquide® in drinking water according to the recommendations of the AMM, that is a dose of 18,68-37,36 mg sulfadimethoxin and 4-8 mg trimethoprim/kg bodyweight/day for 5 consecutive days, orally; 1-2 ml of solution/10 kg/day for 5 consecutive days. Withdrawal period rabbits meat: 8 days. At the end of the withdrawal period, residues analyzes in meat and livers of sacrificed rabbits showed no trace of residues beyond the MRL: 13 to 24 µg/kg in muscle after 8 days and 4 to 6 µg/kg after 12 days, 10 to 27,7 µg/kg in the liver after 8 days and 2,1 to 8,7 µg/kg after 12 days. The residues in muscle and liver are not correlated. The decrease of residues between the 8th and 12th day after the end of treatment shows an expected elimination of the molecule over time.

### Introduction

La Sulfadiméthoxine est un anti-infectieux à large spectre. Son utilisation cible les lapins reproducteurs ou en croissance pour traiter des infections bactériennes ou parasitaires. La LMR (limite maximale de résidus) de cette molécule est fixée à 100 µg/kg dans les tissus des lapins. Des contrôles de résidus à l'abattoir sont régulièrement effectués et ont déjà conduit à des résultats positifs. Même si la présence de résidus est rare, elle pose un problème d'image à la filière cunicole qui s'est engagée de façon volontaire et courageuse, dans une démarche active de réduction de l'usage des antibiotiques. L'utilisation des antibiotiques d'importance critique ou considérés sensibles (colistine et macrolides) a connu de ce fait une décroissance sensible ces

dernières années : entre 1999 et 2015, le nombre moyen de jours de traitement antibiotique à destination des lapins a baissé de 46% (ANSES, 2016). La sulfadiméthoxine est un anti-infectieux important dans l'arsenal thérapeutique déjà réduit du lapin (intolérance aux bêta-lactamines et espèce dite mineure). Il devient crucial de pouvoir utiliser de façon raisonnée cette molécule, avec un délai d'attente compatible avec l'âge d'abattage, sans prendre de risque pour la santé humaine.

Une étude française de 2009 (Boucher *et al.*, 2009), portant sur l'administration prolongée dans l'aliment, bien au delà des recommandations de l'Autorisation de mise sur le Marché (AMM), d'une spécialité contenant de la sulfadiméthoxine, à des lapines et à

leurs lapereaux, a montré la présence chez quelques animaux de résidus au delà de la LMR (concentrations de sulfadiméthoxine entre 130 et 460 µg/kg dans les muscles) après une période de 12 jours de délai d'attente. Ce résultat a conduit la filière à adopter une grande prudence pour l'utilisation de cette molécule. La décision de l'éliminer radicalement pour les lots en croissance est parfois prise, mettant ainsi en difficulté les éleveurs en cas de maladies respiratoires ou digestives contre lesquelles cette molécule est indiquée.

L'objectif de la présente étude est d'analyser la présence éventuelle de résidus après traitement dans l'eau de boisson de lapins sevrés avec une spécialité ayant une AMM pour le lapin (TRISULMIX Liquide®), en respectant la dose et la durée prévues par l'AMM. Les analyses ont été faites à la fin du temps d'attente et 4 jours au delà, soit à 8 et 12 jours, comme dans l'étude de 2009 (Boucher *et al.*, 2009).

## 1. Matériel et méthodes

Dans un élevage naisseur-engraisseur, 28 lapins sont choisis au hasard au sein d'un lot de 4800 lapins sevrés le 04/07/2016. Ces lapins sont placés par groupe de 7 dans 4 cages adjacentes (densité de 17,5 kg/m<sup>2</sup>). La pipette de chacune de ces 4 cages est condamnée et l'abreuvement est effectué par un pichet doseur placé sur le dessus de la cage, équipé d'une pipette, située à la même distance des séparations grillagées que la pipette de la canalisation afin que les lapins n'aient aucun problème pour s'abreuver. Durant les 48 heures précédant le début de l'administration, les consommations exactes sont mesurées.

Le traitement avec l'association Triméthoprime-Sulfadiméthoxine (spécialité Trisulmix liquide®) est ajouté à l'eau de boisson de ces 4 cages durant 5 jours à la dose maximale de l'AMM soit 37,36 mg de Sulfadiméthoxine/kg, ou 2 ml/10 kg de poids vif de Trisulmix liquide®. Les lapins sont pesés au démarrage du traitement, au 3<sup>ème</sup> jour, et au 5<sup>ème</sup> jour, afin d'ajuster la dose. A la fin du traitement, les pichets sont retirés et les pipettes montées sur la canalisation de ces cages sont remises en service.

A l'arrêt du traitement, l'eau et l'aliment ingérés par les lapins sont prélevés (1 litre et 3 kg respectivement) : ces prélèvements sont conservés en cas de positivité des prélèvements effectués sur animaux pour recherche d'une contamination éventuelle des circuits de distribution de l'aliment ou de l'eau par l'antibiotique.

Huit jours après la fin du traitement, les lapins sont numérotés par marquage au feutre indélébile à l'oreille. Dix lapins sont tirés au sort. Ils sont pesés puis sacrifiés pour prélèvements de muscles (cuisse, dos) et du foie. Douze jours après la fin du traitement, 10 lapins sont sélectionnés suivant le même protocole afin d'effectuer les mêmes analyses.

Les échantillons ont été conditionnés en sachet et en glacière pour acheminement sous protection du froid au laboratoire LABEO-Franck Duncombe de Caen pour dosage de Sulfadiméthoxine par HPLC. Tous les échantillons sont parvenus au laboratoire dans les 2 heures suivant le prélèvement.

## 2. Résultats et discussion

Tous les dosages de Sulfadiméthoxine sur les muscles et le foie sont largement inférieurs aux 100 µg/kg de la LMR française (tableaux 1 et 2) : les teneurs varient de 13 à 24 µg/kg dans le muscle à 8 jours, et de 4 à 6 µg/kg à 12 jours ; elles varient de 10 à 27,7 µg/kg dans le foie à 8 jours, et de 2,1 à 8,7 à 12 jours. Ces valeurs sont également bien inférieures aux LMR japonaises (LMR de 50 µg/kg). Les résultats montrent également comme attendu, une décroissance nette en fonction du temps pour les foies comme pour les muscles.

Les teneurs dans le foie et les muscles ne semblent pas corrélées mais la taille de l'échantillon est trop faible pour pouvoir conclure statistiquement. L'objectif de l'étude étant de valider l'absence ou non de résidus acceptables de Sulfadiméthoxine dans la viande ou le foie de lapins après traitement par voie orale, nous avons retenu des tailles d'échantillons légèrement supérieures à celles de l'étude de 2009, tout en limitant le nombre d'animaux inclus dans l'étude. Notons que les teneurs plus élevées dans le foie sont conformes aux données de pharmacocinétique de la Sulfadiméthoxine pour cette espèce (Atta *et al.*, 1991).

Ces résultats complètent l'étude que nous avons présentée en 2014 sur les points zéro à la fin des traitements dans l'eau de boisson après un traitement avec la Sulfadiméthoxine (TRISULMIX liquide®) (Le Normand et Chatellier, 2014). Nous avons démontré qu'à la condition d'un point zéro correctement effectué (vidange et rinçage de toutes les rampes d'eau à la fin du traitement, si nécessaire avec un produit coloré) aucun résidu d'antibiotique n'est détecté dans l'eau de boisson. Dans la présente étude, le point zéro se faisait automatiquement par retrait du pichet qui avait contenu la Sulfadiméthoxine.

**Tableau 1 Teneurs en Sulfadiméthoxine 8 jours après la fin du traitement (fin du temps d'attente)**

N° lapin	N° cage	Poids animal en g	Teneur muscle en µg/kg	Teneur foie en µg/kg
25	4	1695	17	27,7
19	3	1550	14	10,0
10	2	1445	18	13,0
11	2	1419	17	20,4
2	1	1770	18	12,9
4	1	1585	24	24,5
21	3	1705	18	19,0
7	1	1745	15	15,3
5	1	1535	13	16,5
13	2	1875	19	20,0

**Tableau 2: Teneurs en Sulfadiméthoxine 12 jours après la fin du traitement (soit 4 jours au-delà du délai de retrait)**

N° lapin	N° cage	Poids animal en g	Teneur muscle en µg/kg	Teneur foie en µg/kg
18	3	2065	5	4,1
17	3	2050	5	7,4
22	4	2265	6	8,7
15	3	1945	5	6,2
6	1	2215	5	6,9
23	4	1675	5	6,5
20	3	1855	5	5,1
3	1	2300	5	2,1
9	2	2015	4	5,0
14	2	1770	5	5,2

### Conclusions

Cette étude est complémentaire de celle de notre étude menée en 2014 (Le Normand et Chatellier, 2014) en ce qu'elle montre qu'un traitement effectué en respect de l'AMM du produit, avec un point zéro correct, valide le temps d'attente de 8 jours de l'AMM. Il faut néanmoins souligner, que les lapins inclus dans l'étude étaient en bonne santé. C'est le cas de la majorité des études et en particulier de celle de Boucher et Barthe (2009). On ne peut exclure que des

lapins malades auraient éliminé le xénobiotique plus lentement. Notons malgré tout que les teneurs détectées dans cette étude sont très nettement inférieures aux LMR françaises (100 µg/kg et suffisamment éloignées des LMR japonaises (50µg/kg), pays vers lequel des exportations ont été bloquées pour présence de résidus de sulfadiméthoxine au-delà de cette LMR.

L'étude de 2009, effectuée avec des suppléments alimentaires longues, montre qu'il est difficile de conserver le délai de retrait quand la durée excède celle de l'AMM : il est en effet possible que les capacités d'élimination des animaux soient dépassées.

En revanche, la spécialité TRISULMIX liquide® aux dose et durée de l'AMM, peut être utilisée en toute sécurité pour traiter les animaux malades. En outre au regard de précédentes expériences, cette sécurité d'utilisation repose impérativement sur un point zéro, dans les canalisations correctement réalisés après chaque traitement. Ceci afin de respecter assurément le temps d'attente requis pour cette molécule.

Cette étude s'inscrit totalement dans le cadre du bon usage des antibiotiques en particulier pour ce qui concerne leur utilisation dans le respect des préconisations de l'AMM.

### Remerciements

Les auteurs remercient Marie Gérard pour son implication dans le bon déroulement de cette étude et l'éleveur pour la mise à disposition de son élevage et le temps passé.

### Références

- ANSES, Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015. Octobre 2016, 36.
- Atta A.H., Abdel-Aziz M.I., Abo-Norage M.A., Abdel-Hady M. Disposition kinetics and tissue residues of sulphadimethoxin in rabbits. 1991. Bull. Anim. Hlth. Prod. Afr.,(39), 185-190.
- Boucher S., Barthe C., 2009. Présence de résidus de sulfadiméthoxine dans le muscle de lapin après administration orale prolongée à dose thérapeutique. 13<sup>èmes</sup> J. Rech. Cunicole, Le Mans (INRA Ed.), ITAVI publ., Paris.,170-173
- Le Normand B., Chatellier S., 2014. Point zéro après traitement dans l'eau de boisson : points critiques et fiabilité. Journ. Nat. Itavi lapin de chair, ITAVI publ.

