

CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT

lors de l'administration de médicaments aux chevaux

et ses conséquences sur le contrôle antidopage

Dans le cadre du contrôle antidopage réalisé en France, une majorité des mises en évidence de substances prohibées est imputable à des erreurs humaines ou à des dysfonctionnements. Certaines molécules peuvent être détectées dans les urines des chevaux pendant un temps plus long que celui prévu, du fait de contaminations involontaires. En outre, Norgen et coll. (2000) et Wennerbund et coll. (2000) ont rapporté respectivement la présence de flunixin et la présence de naproxène dans les urines de chevaux non traités ayant séjourné dans les boxes de chevaux traités avec ces deux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

C'est pourquoi, dans un souci de prévention, il est apparu nécessaire d'informer les professionnels sur les risques de contamination de l'environnement lors d'administration de médicaments aux chevaux.

Deux types de contaminations involontaires ont été étudiés :

- la contamination du cheval par ingestion de la paille souillée par ses propres crottins et ses urines (ou auto contamination) suite à un traitement par voie orale ou par voie parentérale à base d'acide méclofénamique (Popot et coll. 2007) ;
- la contamination d'un cheval non traité par la paille souillée par les crottins et/ou par les urines d'un autre cheval (ou contamination croisée) traité par de l'Histabiosone® (Duluard et coll. 2006).

L'acide méclofénamique a été administré par voie intraveineuse (IV) (Tableau, étude 1) et par voie orale (Tableau, étude 2). Chaque étude a été réalisée dans deux conditions d'entretien différentes des chevaux :

- l'une dite « conditions habituelles » (1a et 2a) et
- l'autre dite « conditions propres » dans laquelle la paille est changée complètement tous les jours à raison d'environ 50 kg/jour (1b et 2b).

Dans les deux conditions d'expérimentation, les aliments sont donnés le matin et le soir dans la mangeoire et un peu de foin est mis à disposition, à même la paille, dans un coin du box. Il a été observé que les chevaux mangeaient correctement leur ration dans la mangeoire. Les chevaux sont logés dans des boxes d'environ 12 m². Ils y restent pendant toute la durée de l'expérimentation, excepté 1 à 2 heures par jour au cours desquelles ils sont montés.

Les conditions d'entretien des chevaux ainsi que la nature de la litière sont précisées dans le tableau. La solution et la dose administrées par voie IV, les modalités d'administration [2.2 mg/kg administrés en solution PEG 400/eau (25/75)] sont celles précédemment choisies par Johansson et coll. (1986, 1991). En ce qui concerne le traitement par voie orale, les chevaux ont reçu du Dynoton® pâte orale (Laboratoire Biové, Arques, France) à la posologie indiquée dans le tableau. L'administration est réalisée à l'extérieur du box, après le repas du matin et le nettoyage du box.

La contamination d'un cheval non traité, par de la paille souillée par des chevaux traités, est illustrée par l'exemple du traitement à l'Histabiosone®. Un cheval Pur sang RS a reçu un traitement d'Histabiosone® (Schering-Plough, Levallois-Perret France) par voie intramusculaire à la dose de 20 mL par jour pendant quatre jours dans le box nommé « box 0 ». Ce box n'a pas été nettoyé pendant le traitement. Puis, ce cheval a été traité quatre fois d'affilée dans quatre boxes différents et quatre chevaux non traités y ont respectivement séjourné. Des prélèvements urinaires ont été réalisés chez le cheval traité et les quatre chevaux non traités.

Autocontamination

Dans le cas de l'administration d'acide méclofénamique par voie intraveineuse, on observe dans les « conditions habituelles » (Figure I, étude 1a) une diminution de la concentration en acide méclofénamique jusqu'à 48 heures au moins, puis un rebond de la concentration en acide méclofénamique, notamment entre la 60^{ème} heure et la 144^{ème} heure. Ce rebond de concentration varie selon les chevaux de 23 ng/mL à 463 ng/mL (moyenne 236 ± 146 ng/mL). Au contraire (Figure II, étude 1b), aucun phénomène de rebond n'est observé dans le cas des trois chevaux hébergés dans les « conditions propres » et l'acide méclofénamique n'est plus mis en évidence 48 heures après administration.

TABLEAU : PROTOCOLE DE L'ÉTUDE : ACIDE MÉCLOFÉNAMIQUE

ÉTUDE	NOMBRE ET SEXE DES CHEVAUX	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	ENTRETIEN DES BOXES ET LITIÈRE	PRÉLÈVEMENTS URINAIRES
1a	6 (2 femelles, 2 hongres 2 mâles)	2,2mg/kg IV	Le box est complètement nettoyé avant le début de l'expérimentation. Le box est ensuite partiellement nettoyé tous les jours. Les crottins sont retirés et de la paille est rajoutée.	De 4 heures à 192 heures (8 jours)
1b	3 (1 jument, 1 hongre 1 mâle)	2,2mg/kg IV	La paille est complètement changée chaque jour et les boxes sont curés complètement. Le soir, les crottins sont retirés et de la paille est rajoutée.	De 24 heures à 96 heures (4 jours)
2a	3 (2 mâles, 1 hongre)	4 mg/kg 1 fois par jour pendant 5 jours par voie orale.	Le box est complètement nettoyé avant le début de l'expérimentation. La paille est remplacée par des copeaux. Le box est ensuite partiellement nettoyé tous les jours. Les crottins sont retirés et des copeaux sont rajoutés.	De 24 heures à 192 heures (jour 1 à jour 8)
2b	3 (2 mâles, 1 hongre)	4 mg/kg 1 fois par jour pendant 5 jours par voie orale	Idem étude 1b	De 24 heures à 192 heures (jour 1 à jour 8)

FIGURE I : CONCENTRATIONS URINAIRES EN ACIDE MÉCLOFÉNAMIQUE CHEZ SIX CHEVAUX TRAITÉS PAR VOIE IV À LA DOSE DE 2,2 MG/KG. LA PAILLE A ÉTÉ PARTIELLEMENT CHANGÉE CHAQUE JOUR (ÉTUDE 1A).

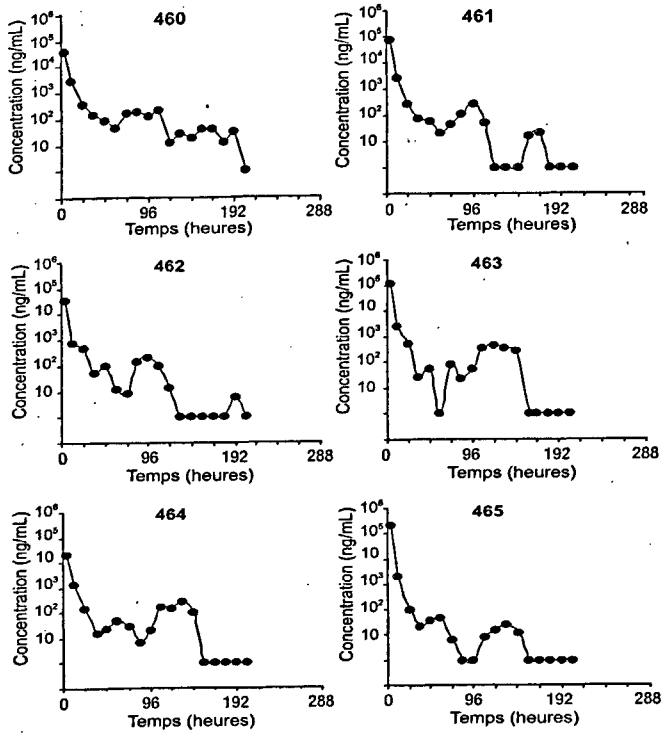
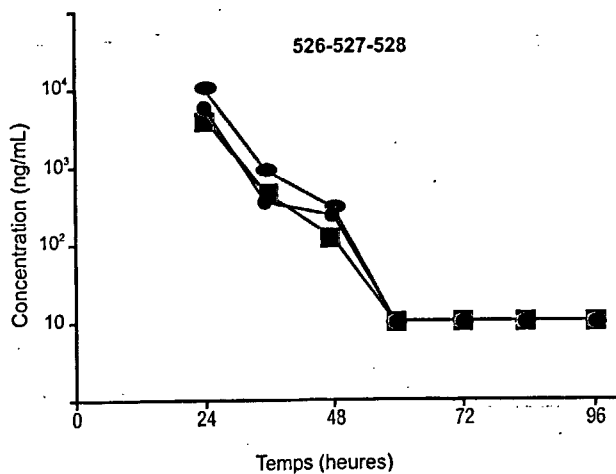


FIGURE II : CONCENTRATIONS URINAIRES EN ACIDE MÉCLOFÉNAMIQUE CHEZ TROIS CHEVAUX TRAITÉS PAR VOIE IV À LA DOSE DE 2,2 MG/KG. LA PAILLE A ÉTÉ COMPLÈTEMENT CHANGÉE CHAQUE JOUR (ÉTUDE 1B).



Dans le cas de l'administration d'acide méclizolam par voie orale (Figure III a, étude 2a), quand les chevaux disposent d'une litière de copeaux entretenue dans des « conditions habituelles », on observe des phénomènes de rebond de concentrations en acide méclizolam. Si les copeaux sont remplacés par de la paille « dans des conditions propres » (Figure III b, étude 2b), l'acide méclizolam n'est plus mis en évidence dans les urines cinq jours après la dernière administration. Le phénomène de rebond de concentration en acide méclizolam est particulièrement visible entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jours comme le montre la Figure IIIc superposant les courbes obtenues en « conditions propres » et celles obtenues en « conditions habituelles ».

FIGURE IIIA : CONCENTRATIONS URINAIRES EN ACIDE MÉCLOFÉNAMIQUE CHEZ TROIS CHEVAUX TRAITÉS PAR VOIE ORALE À LA DOSE DE 4 MG/KG PENDANT CINQ JOURS. LA PAILLE A ÉTÉ PARTIELLEMENT CHANGÉE CHAQUE JOUR (ÉTUDE 2A).

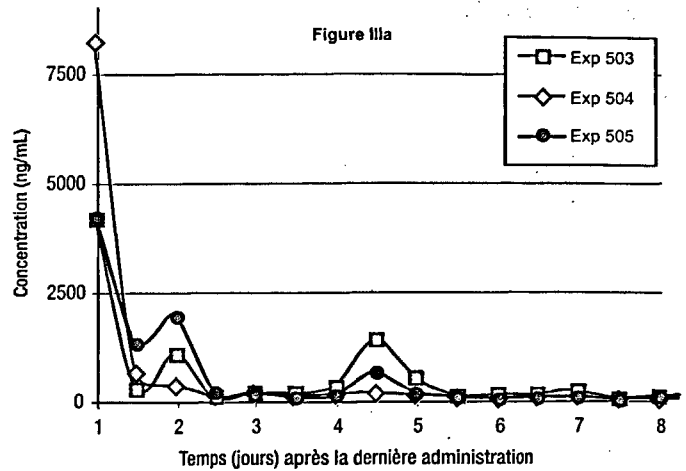


FIGURE IIIb : CONCENTRATIONS URINAIRES EN ACIDE MÉCLOFÉNAMIQUE CHEZ TROIS CHEVAUX TRAITÉS PAR VOIE ORALE À LA DOSE DE 4 MG/KG PENDANT CINQ JOURS. LA PAILLE A ÉTÉ COMPLÈTEMENT CHANGÉE CHAQUE JOUR (ÉTUDE 2B).

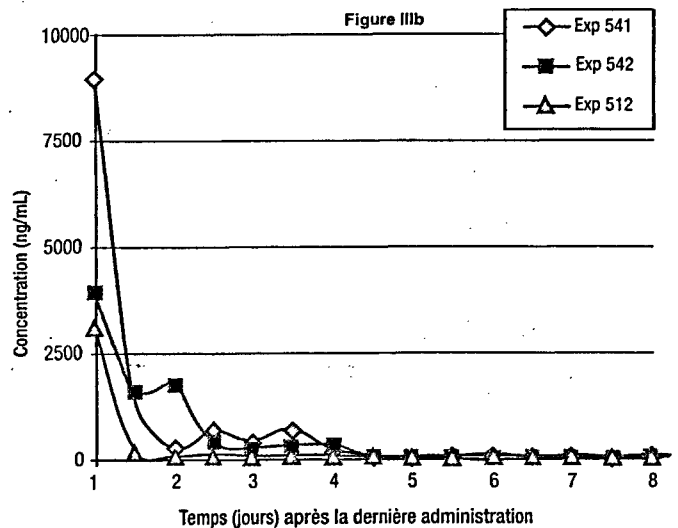
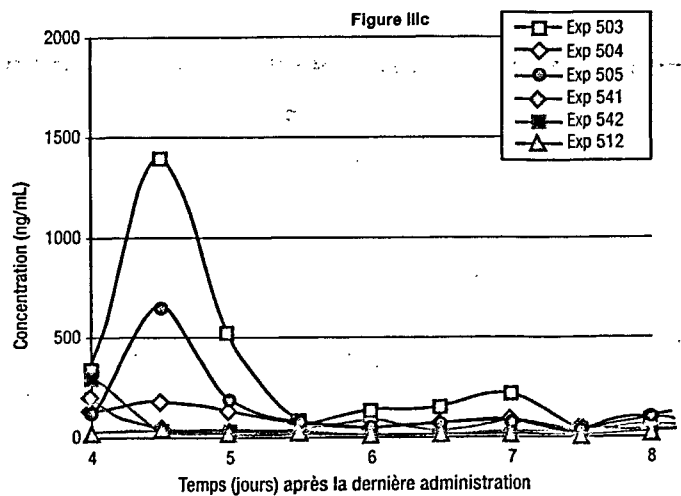


FIGURE IIIc : SUPERPOSITION DES COURBES D'ÉLIMINATION D'ACIDE MÉCLOFÉNAMIQUE OBTENUES DE 4 À 8 JOURS APRÈS LA DERNIÈRE ADMINISTRATION DANS LES DEUX CONDITIONS D'ENTRETIEN DES CHEVAUX (ÉTUDES 2A ET 2B).

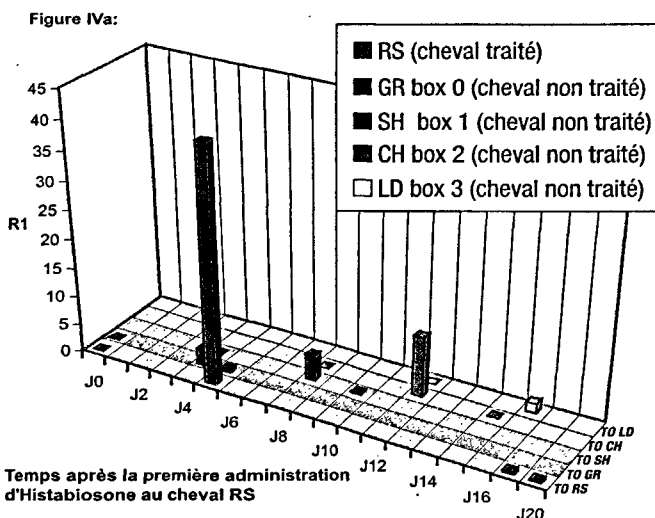


► Contamination croisée

Les échantillons urinaires du cheval RS collectés avant administration d'Histabiosone® et des autres chevaux collectés avant le début de l'étude se sont révélés négatifs. Dans les autres échantillons urinaires prélevés après administration pour le cheval RS ou après passage dans un box contaminé suite au séjour du cheval RS, pour ce qui concerne les quatre autres chevaux, les métabolites principaux de la chlorphéniramine, molécule présente dans l'Histabiosone®, ont été détectés. Dans le cadre d'un contrôle antidopage, ces échantillons urinaires auraient été déclarés positifs. De plus, il convient de mentionner que la procaine et la dexaméthasone ont été mises en évidence uniquement dans les urines du cheval RS traité à l'Histabiosone®, mais pas dans celles des autres chevaux.

FIGURE IV : PROFIL D'ÉLIMINATION URINAIRE OBTENU CHEZ LES CINQ CHEVAUX APRÈS ADMINISTRATION D'HISTABIOSONE CHEZ LE CHEVAL RS.

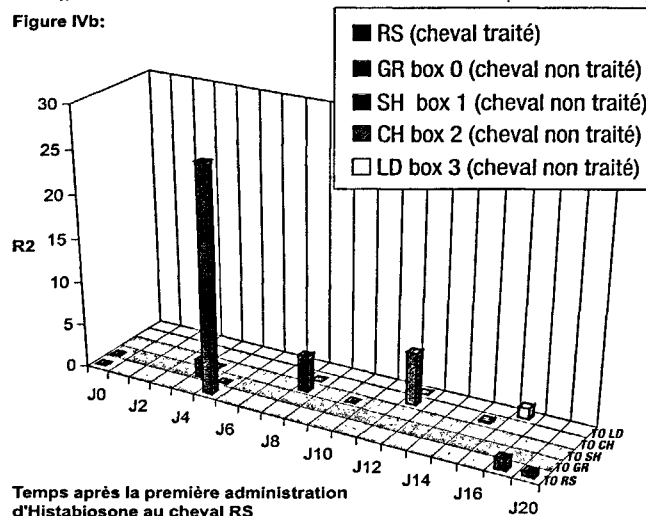
LA SPÉCIALITÉ INJECTABLE HISTABIOSONE A ÉTÉ ADMINISTRÉE AU CHEVAL RS PENDANT QUATRE JOURS ET LE TRAITEMENT A ÉTÉ RÉPÉTÉ TROIS FOIS. LES QUATRE AUTRES CHEVAUX N'ONT PAS REÇU DE TRAITEMENT, MAIS SONT RESTÉS PENDANT TROIS JOURS DANS UN BOX NON NETTOYÉ (IVA)



CONCLUSION

Dans le cas de l'auto contamination, le temps de détection de l'acide méclofénamique est prolongé de façon importante. Dans le cas de la contamination croisée, des substances prohibées peuvent être détectées dans les urines de chevaux contaminés non traités. La contamination croisée a aussi été observée pour la dipyrone (Duluard et coll. 2006). Pour éviter ainsi des contrôles positifs lors du contrôle antidopage, il est indispensable que les traitements soient faits dans des conditions parfaitement définies d'hébergement, de distribution des aliments, de soins des chevaux par du personnel informé et conscient de leur responsabilité. Ces recommandations sont décrites entre autres dans le guide de bonnes pratiques à l'écurie (ENESAD, 2005). ■

PROFIL D'ÉLIMINATION DU MÉTABOLITE 1 DE LA CHLORPHÉNIRAMINE, (IVb)
PROFIL D'ÉLIMINATION DU MÉTABOLITE 2 DE LA CHLORPHÉNIRAMINE. LES RAPPORTS R1 ET R2 CORRESPONDENT AUX RAPPORTS DE RÉPONSE MÉTABOLITE 1 ET MÉTABOLITE 2 DE LA CHLORPHÉNIRAMINE PAR RAPPORT À CELLE DE L'ÉTALON INTERNE UTILISÉ POUR L'ANALYSE.



POPOT M.A., GARCIA P., BONNAIREY.
LCH, Laboratoire des courses hippiques,
15 rue de Paradis, 91370 Verrières le Buisson
DULUARD A.
SECF, 7 rue d'Astorg, 75008 Paris

Ces études ont été réalisées grâce à un financement des Haras nationaux et du LCH.

Bibliographie :

Duluard A, Popot M A, Bonnaire Y, 2006, Contamination by the bedding experimental demonstration. 16th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians, poster, Tokyo.

ENESAD 2005, guide de bonnes pratiques à l'écurie, BP 87 999, 21 079 Dijon.

Johansson I M, Anlér E L, Bondesson U, 1986, Isolation of meclofenamic acid and two metabolites from equine urine - a comparison between horse and man. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 4: 2, 171-179.

Johansson I.M, Kallings P, Hammarlund-Udenaes M, 1991, Studies of meclofenamic acid and two metabolites in horses - pharmacokinetics and effects on exercise tolerance. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 14: 235-242.

Norgren A, Ingvast-Larsson C, Kallings P, Fredriksson E, Bondesson U, 2000, Contamination and urinary of flunixin after repeated administration in the horse. Proceedings of the 14th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians, Cambridge, 377-380.

Popot M A, Menaut L, Boyer S, Bonnaire Y, Toutain P L, 2007, Spurious urine excretion drug profile in horse due to bedding contamination and drug recycling : The case of meclofenamic acid. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 30: 179-184.
Wennerlund I, Ingvast-Larsson C, Kallings P, Fredriksson E, Bondesson U, 2000, Pharmacokinetics and urinary excretion of naproxen after repeated oral administration. Proceedings of the 14th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians, Cambridge, 195-200.