

ÉTUDE DE RÉSIDUS DE PARACETAMOL CHEZ LE CANARD APRES ADMINISTRATION ORALE REPETEE DE PRACETAM® 20%

C. ZEMIRLINE¹, N. CAPDEVIELLE¹, J. GOUTALIER², M. CORBISIER²

¹ Laboratoires SOGEVAL, 200, Route de Mayenne, BP 2227, 53022 Laval Cedex 9, France.

² Phatophy, ENVL, 1 avenue Bourgelat, 69 280 Marcy l'Etoile, France

RESUME

Une Autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée à la spécialité PRACETAM® 20 % solution buvable, à base de paracétamol, comme traitement de la fièvre dans l'espèce porcine, à raison de 30 mg/kg/jour pendant 5 jours. Le délai d'attente est nul (zéro jour) dans cette espèce. Le paracétamol est classé en annexe II du règlement LMR (CE) 2377/90, en raison de l'absence de risque des résidus pour le consommateur. La dose journalière admissible (DJA) a été fixée à 50 µg/kg/jour (soit 3 mg/jour pour un homme de 60 kg).

Le paracétamol est parfois prescrit, dans le cadre de la cascade, chez le canard lors de syndromes viraux. Dans ce cas, le délai d'attente réglementaire minimal de 28 jours avant abattage s'applique. L'étude présentée a eu pour objectif de rechercher et quantifier les résidus chez le canard après administration de 30 mg/kg/jour de paracétamol pendant 5 jours consécutifs dans deux denrées cibles : les muscles et le foie.

Vingt-six canards de barbarie (treize femelles et treize mâles) ont participé à cette étude. La spécialité Pracetam 20% a été administrée de façon contrôlée pour garantir la précision de la dose, matin et soir, pendant 5 jours sur la base de la posologie théorique de 30 mg/kg. A la fin de l'administration, les animaux ont été abattus à 0, 24 heures, 48 heures et 72 heures après la fin du traitement. Des spécimens de muscle et de foie ont été prélevés pour dosage du paracétamol par HPLC.

Aucun prélèvement de muscle ou de foie n'a présenté de concentration détectable en paracétamol à T0, T24h, T48h et T72h après traitement (Limite de détection de 50 µg/ kg pour le muscle et LD de 70 µg/kg pour le foie).

ABSTRACT

Pracetam 20% oral solution has obtained its Marketing Authorisation for treatment of fever in pigs, at the daily dose of 30mg per kg of body weight and for 5 days. In this case, the withdrawal period is 0 day. Paracetamol belongs to Annex II of MRL regulation (EU) 2377/90, due to the lack of risk of paracetamol residue for human consumers. Therefore a daily admissible dose of 50µg per kg per day has been established (3mg of paracetamol per day for a man weighing 60kg).

Paracetamol can be sometimes prescribed for duck in case of viral syndromes. In this situation, a regulatory withdrawal period of 28 days is observed before slaughtering ("cascade" schedule). The aim of the current experiment was to search for and to quantify the residues of paracetamol we could reach after 5 consecutive days of administration of 30 mg of paracetamol per kg and per day. Samples of tissues were taken from liver and muscles.

Twenty six ducks, 13 males and 13 females, took part in this experiment. Pracetam 20% oral solution was administered by gavage, to be sure to have the requested dose, every day, twice a day and for 5 days. The theoretical dose was 30mg of paracetamol per kg of body weight. At the end of the treatment, ducks were slaughtered at 0, 24, 48 and 72 hours after the last administration. Samples of muscles and liver were taken and the dosage of paracetamol residue was carried out with a validated HPLC method. No residue of paracetamol has been detected in tested samples of muscles or liver at 0, 24, 48 and 72 hours after treatment (with a limit of detection respectively of 50µg per kg in muscles and 70 µg per kg in liver).

INTRODUCTION ET OBJECTIF DE L'ETUDE

Le paracétamol a des propriétés antipyrétiques et antalgiques comparables à celles de l'aspirine. En revanche, il a un profil pharmacologique et toxicologique particulier, lié à une inhibition préférentielle d'une enzyme, la cyclo-oxygénase (COX), au niveau central. Ceci explique son absence de toxicité gastro-intestinale et d'effet sur la coagulation.

Une Autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée à la spécialité PRACETAM® 20 % solution buvable, à base de paracétamol, comme traitement de la fièvre dans l'espèce porcine, à raison de 30 mg/kg/jour pendant 5 jours. Le délai d'attente est nul (zéro jour) dans cette espèce. Le paracétamol est classé en annexe II du règlement LMR (CE) 2377/90. Cette annexe II liste les substances actives pour lesquelles il n'a pas été jugé nécessaire de fixer une limite maximale de résidus, en raison de l'absence de risque des résidus pour le consommateur. La dose journalière admissible (DJA) a été fixée à 50 µg/kg/jour (soit 3 mg/jour pour un homme de 60 kg).

Le paracétamol est parfois prescrit, hors AMM, chez le canard lors de syndromes viraux. Dans ce cas, le délai d'attente réglementaire minimal de 28 jours s'applique avant abattage.

L'étude présentée ici a pour objectif de rechercher et quantifier les résidus chez le canard après administration de 30 mg/kg/jour de paracétamol pendant 5 jours consécutifs dans deux denrées cibles : les muscles et le foie.

1. MATERIELS ET METHODES

1.1 Animaux

26 canards de barbarie (13 femelles et 13 mâles) âgés de 58 jours (femelles) et 45 jours (mâles) et pesant 2,04 à 3,16 kg en début d'essai.

1.2 Hébergement

- Conditions régulées et contrôlées, ventilation continue,
- Cages collectives (1,5 x 3 m), 6 ou 8 animaux par cage,
- Alimentation *ad libitum* et libre accès à l'eau du réseau.

1.3. Traitement

La spécialité est administrée par gavage matin et soir pour garantir la précision de la dose, pendant 5 jours sur la base de la posologie théorique de 30 mg/kg.

1.4. Prélèvements

Des spécimens de muscle et de foie sont prélevés à l'abattage, soit 0, 24 heures, 48 heures et 72 heures après la fin du traitement, homogénéisés et répartis en aliquotes congelés et stockés à -20 °C jusqu'à l'analyse.

1.5. Méthodes d'analyse

Les teneurs de paracétamol dans les tissus ont été dosées par HPLC, après extraction, avec une détection spectrophotométrique dans l'UV. Les limites de détection (LD) sont de 50 µg/kg pour le muscle et 70 µg/kg pour le foie.

RESULTATS

Tableau 1 : Concentrations en paracétamol (µg/g) mesurées dans le muscle et le foie.

Temps d'abattage	Canard n°	Concentration en paracétamol (µg/kg)	
		Muscle	Foie
T0	9	< LD	< LD
	10	< LD	< LD
	11	< LD	< LD
	13	< LD	< LD
	15	< LD	< LD
	22	< LD	< LD
T24h	25	< LD	< LD
	3	< LD	< LD
	8	< LD	< LD
	19	< LD	< LD
	20	< LD	< LD
	24	< LD	< LD
T48h	6	< LD	< LD
	7	< LD	< LD
	12	< LD	< LD
	17	< LD	< LD
	21	< LD	< LD
	23	< LD	< LD
T72h	1	< LD	< LD
	4	< LD	< LD
	5	< LD	< LD
	14	< LD	< LD
	16	< LD	< LD
	18	< LD	< LD

Les doses moyennes réelles des groupes abattus à T0, T24h, T48h et T72h sont de 29,5, 29,3, 29,3 et 29,6 mg/kg par jour.

Aucun prélèvement ne présente de concentrations détectables dans les muscles et le foie.

CONCLUSION :

Après administration de paracétamol à 30 mg/kg pendant 5 jours chez le canard, aucun résidu n'a pu être détecté dans les deux denrées majeures que sont le muscle et le foie à T0, T24h, T48h et T72h après traitement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972 Dec 15;240(5381):410-1.

Chandrasekharan NV and coll. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other drugs : cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 15;99(21):13926-31.

PARACETAMOL SUMMARY REPORT - EMEA/MRL/551-99-FINAL February 1999