

ÉCOLE INTER ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES

( E . I . S . M . V . )



Année : 1988

No 44

**LA SULFADIMIDINE : APPROCHE PHARMACOCINETIQUE  
CHEZ LES RUMINANTS DU SAHEL**

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 20 JUILLET 1988

DEVANT LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR

P A R

KADER AKA

NE EN 1958 A FATICK (SENEGAL)

ÉCOLE INTER-ETATS  
DES SCIENCES ET MÉDECINE  
VÉTÉRINAIRE DE DAKAR  
BIBLIOTHÈQUE

**PRESIDENT DE JURY :** Monsieur Giono BARBER  
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

**RAPPORTEUR :** Monsieur Charles Kondi AGBA  
Maitre de Conférence à l'E. I. S. M. V. de Dakar

**MEMBRES :** Monsieur Justin AYAYI AKAKPO  
Professeur Agrégé à l'E. I. S. M. V. de Dakar  
Monsieur Mamadou BADIANE  
Maitre de Conférence à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar

**DIRECTEUR DE THESE :** Monsieur François Adébayo ABIOLA  
Chargé d'Enseignement à l'E. I. S. M. V. de Dakar

ECOLE INTER-ETATS

DES SCIENCES ET MEDECINE

ANNEE UNIVERSITAIRE 1987-1988

VETERINAIRES DE DAKAR  
-----

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

I - PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1- Anatomie-Histologie-Embryologie

Charles Kondi AGBA	Maître de Conférences
Jean-Marie Vianney AKAYEZU	Assistant
Némé BALI (Melle)	Monitrice

2- Chirurgie-Reproduction

Papa El Hassan DIOP	Maître-Assistant
Franck ALLAIRE	Assistant
Amadou Bassirou FALL	Moniteur

3- Economie-Gestion

N.	Professeur
----	------------

4- Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires  
d'Origine Animale (HIDAOA)

Malang SEYDI	Maître-Assistant
Serge LAPLANCHE	Assistant
Abdoulaye ALASSANE	Moniteur

5- Microbiologie-Immunologie-Pathologie Infectieuse

Justin Ayavi AKAKPO	Maître de Conférences
Pierre SARRADIM	Assistant
Pierre BORNAREL	Assistant de Recherches
Lalé NEBIE	Moniteur

6- Parasitologie-Maladies Parasitaires-Zoologie

Louis Joseph PANGUI	Maître-Assistant
Jean BELOT	Assistant
Rasmané GANABA	Moniteur

.../...

7- Pathologie Médicale-Anatomie Pathologique et  
Clinique ambulante

Théodore ALOGNINOIWA	Maître-Assistant
Roger PARENT	Maître-Assistant
Jean PARANT	Maître-Assistant
Jacques GODFROID	Assistant
Yalacé Y.KABORET	Assistant
François AKIBODE	Moniteur
Dominique LEGRAND (Melle)	Monitrice bénévole

8- Pharmacie-Toxicologie

François A. ABIOLA	Maître-Assistant
Kader AKA	Moniteur

9- Physiologie-Thérapeutique-Pharmacodynamie

Alassane SERE	Professeur
Moussa ASSANE	Maître-Assistant
Hortense AHOUNOU (Mme)	Monitrice

10- Physique et Chimie Biologiques et Médicales

Germain Jérôme SAWADOGO	Maître-Assistant
Jules ILBOUDO	Moniteur

11- Zootéchnie-Alimentation

Ahmadou Lamine NDIAYE	Professeur
Kodjo Pierre ABASSA	Chargé d'enseignement
Ely OULD AHMEDOU	Moniteur

- Certificat Préparatoire aux Etudes Vétérinaires (CPEV)

Amadou SAYO	Moniteur
-------------	----------

II - PERSONNEL VACATAIRE

Biophysique

Alain LECOMTE----- Maître-Assistant  
Faculté de Médecine et  
de Pharmacie - Universi-  
té Ch. A. DIOP

René NDOYE -----Professeur  
Faculté de Médecine et  
de Pharmacie  
Université Ch.A.DIOP

Mme Jacqueline PIQUET----Chargée d'enseignement  
Faculté de Médecine et de  
Pharmacie  
Université Ch.A.DIOP

Mme Sylvie GASSAMA-----Maître-Assistante  
Faculté de Médecine et de  
Pharmacie  
Université Ch.A.DIOP

- Botanique - Agro-pédologie

Antoine NONGONIERMA----- Professeur  
IFAN-Institut Ch.A.DIOP  
Université Ch.A.DIOP

- Economie générale

Oumar BERTE----- Maître-Assistant  
Faculté des Sciences  
Juridiques et Economiques  
Université Ch.A.DIOP

- Economie Agricole appliquée  
à la production animale

Cheikh LY-----Docteur Vétérinaire  
Master en Economie Agricole  
Chercheur à l'ISRA

- Agrostologie

André GASTON

Docteur ès Sciences  
LNREV-Hann

III- PERSONNEL EN MISSION (prévu pour 1987-1988)

- Parasitologie

Ph. DORCHIES-----Professeur

Ecole Nationale Vétéri-  
naire TOULOUSE (France)

- Pathologie Bovine-Pathologie Aviaire  
et porcine

J. LECOANET-----Professeur

Ecole Nationale Vétéri-  
naire NANTES (France)

- Pharmacodynamie Générale et Spéciale

P.L. TOUTAIN-----Professeur

Ecole Nationale Vétéri-  
naire TOULOUSE (France)

- Pathologie Générale-Immunologie

Melle Nadia HADDAD-----Maître de Conférences

Agrégée  
E.N.V. Sidi THABET  
(Tunisie )

- Pharmacie-Toxicologie

L. EL BAHRI-----Maître de Conférences

Agrégé  
E.N.V. Sidi THABET  
(Tunisie)

Michel Adelin J. ANSAY-----Professeur

Université de Liège  
(BELGIQUE)

- Zootecnie-Alimentation

A. FINZI -----Professeur  
Université de VITERBO (Italie)

PAOLETTI-----Professeur  
Université de PISE (Italie)

- Pathologie chirurgicale

L. POZZI-----Professeur  
Université de TURIN (Italie)

- Pathologie Médicale

M. BIZZETTI-----Assistant  
Faculté de Médecine Vétéri-  
naire de PISE (Italie)

GUZZINATI-----Technicien programmeur  
Université de PADoue (Italie)

- Sociologie Rurale

GNARI KENKOU-----Maître-Assistant  
Université du Bénin (Togo)

- Reproduction

D. TAINURIER-----Professeur  
Ecole Nationale Vétérinaire  
NANTES (France)

- Physique et Chimie Biologique  
et Médicales

P. BENARD-----Professeur  
Ecole Nationale Vétérinaire  
TOULOUSE (France)

- Denréologie

J. ROZIER-----Professeur  
Ecole Nationale Vétérinaire  
ALFORT (France)

-----  
-----

JE

DEDIE

CE

TRAVAIL ....

A mon père (*in memorium*),

Ouvrer toute une vie pour la réussite de son enfant  
et ne pas être là au moment des récompenses ne peut  
être que la volonté de Dieu.

Tes conseils et tes encouragements resteront pour moi  
une référence.

Ce travail honore ta postérité.

Que ton âme repose en paix.

A ma mère,

Les principes de vertu et d'amour que tu as su nous  
inculquer, sont aujourd'hui nos armes les plus sûres  
pour affronter l'avenir avec sérénité.

Puisse ce travail être pour toi la plus belle récom-  
pense.

A ma grand-mère,

Exemple de courage et de dignité.

Puisse ce travail être pour toi un motif de fierté.

A Tata Ami,

Seconde maman pour moi, tu as su aux moments les plus dif-  
ficiles te sacrifier à mes besoins tant matériels que  
moraux.

Je souhaite que tu trouves ici la justification de  
tes efforts.

A Moussa,

Pour l'unité de la famille.

A ma petite fleur NDo,

Je t'offre ce travail en espérant qu'il t'aidera à  
comprendre que rien ne s'obtient sans peine.

Que Dieu te garde.

A Seynabou, Marie et Famille,

Affection et respect.

.../...



*A mes jeunes frères,*

*Pour leur dire que la récompense se trouve au bout  
de l'effort.*

*A mes oncles et tantes,*

*A Tonton Bécaye DIALLO et Famille,*

*Ta maison a été pour moi un havre de paix et de teran-  
ga. Tu n'as jamais ménagé ton temps de jour comme de  
nuit jusqu'à la réalisation de mes objectifs. Je te  
remercie du fond du coeur.*

*A la Famille DIOUF, DIALLO, FALL, TOURE, DIAGNE.*

*A Bass,*

*Dieu fasse que notre complicité soit éternelle.*

*A Seydou,*

*Ton apport décisif à mon initiation à la vie a été  
pour moi un tournant important. Je souhaite que les  
années renforceront notre amitié si sincère.*

*A Mamadou DIOUF,*

*Les moments que nous avons partagés ensemble tout au  
long de notre scolarité resteront gravés dans ma mé-  
moire.*

*Que notre amitié se perpétue et se renforce.*

*A toi Oumy,*

*Celui qui ne dit rien n'est pas forcément timide,  
seulement il y a des sentiments qui ne sont pas ver-  
baux mais plutôt expressifs.*

*Expression sincère et quotidienne.*

*A mes amis,*

*Dada, Faye, Balla, Kéba, Dr. Coly, Dr. NDiaye, NDiawar.*

*A mes amies,*

*.../...*

*A tous ceux qui de près ou de loin ont participé à ce  
travail,*

*particulièrement à Melle FALL.*

*A la promotion 1987-1988,*

*A L'A.E.V.S.,*

*A L'A.E.V.D.,*

*A la Jeunesse sénégalaise,*

*A tous ceux qui ont la paix dans le coeur et les actes*

=====

=====

=====

/-) NOS MAITRES ET JUGES  
=====

/-) Monsieur Adébayo François ABIOLA,

*Vous nous avez inspiré ce sujet de thèse.  
Nous ne vous remercierons jamais assez pour  
votre fraternelle disponibilité à notre  
égard. "Le souci du travail bien fait" :  
tel est le souvenir que nous gardons de  
vous.  
Veuillez recevoir nos sincères sentiments  
de gratitude.*

/-) Monsieur Humbert GIONI-BARBER,

*Vous nous faites un grand honneur de prési-  
der notre jury de thèse. Soyez-en remercié.*

/-) Monsieur Charles Kondi AGBA,

*Pour l'honneur que vous nous faites en ac-  
ceptant de rapporter ce travail.  
Votre rigueur et la clarté de votre ensei-  
gnement nous ont toujours impressionnées.  
Veuillez trouver ici l'admiration que nous  
vous portons et sincères remerciements.*

/-) Monsieur Mamadou BADIANE,

*Malgré vos nombreuses occupations, vous  
avez accepté de participer à notre jury de  
thèse.  
Sincère gratitude.*

.../...

/-) Monsieur Ayayi Justin AKAKPO,

*C'est pour nous un grand honneur de vous compter  
parmi les membres de notre Jury de thèse.*

*Profonde reconnaissance.*

*"Par délibération, la Faculté et l'Ecole ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner aucune approbation ni improbation".*

- S O M M A I R E -  
-----

	<u>P A G E S</u>
INTRODUCTION .....	1
<u>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</u> .....	3
- Chapitre I : Pharmacie chimique et biologique de la sulfadimidine ...	4
- Chapitre II : Principes de pharmacocinétique .....	18
- Chapitre III : Notions de résidu de médicament à usage vétérinaire .	44
<u>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE</u> .....	51
- Chapitre I : Matériel d'étude .....	52
- Chapitre II : Méthode d'étude .....	60
- Chapitre III : Résultats et discussion .	89
<u>CONCLUSION GENERALE</u> .....	114
Annexe .....	116
Bibliographie .....	128
Index .....	136
Table des Matières .....	139

-----

=====

I N T R O D U C T I O N  
=====

Une consultation d'experts FAO/OMS sur les résidus de médicaments à usage vétérinaire dans les aliments, a été tenue à Rome du 29 Octobre au 5 Novembre 1984 à la demande de la Commission du CODEX ALIMENTARIUS, pour examiner un problème de plus en plus important dans le commerce international et dans le domaine de la protection du consommateur et de la santé publique. L'évaluation de divers résidus de médicaments à usage vétérinaire devrait être entreprise, selon le comité, suivant un ordre de priorité établi en fonction de l'importance des résidus considérés pour la santé humaine. Et c'est sur cette base que la consultation a identifié plusieurs groupes de composés ainsi que certains composés précis qui apparaissent d'intérêt plus immédiat telles que les sulfonamides avec pour exemple la sulfaméthazine.

L'approche pharmacocinétique de la sulfaméthazine chez les ruminants tropicaux devrait donner aux organismes de réglementation, une base de détermination des temps d'attente à observer après traitement ; en se fondant sur des données obtenues avec des animaux traités selon les modalités appropriées pour la région et selon les pratiques en vigueur dans la région ; étant donné la possibilité de différences pharmacocinétiques imputables aux modes d'application et à des différences génétiques et climatiques.

La sulfaméthazine est un antibactérien bactériosta-

.../...

tique de large spectre et de toxicité peu importante en médecine vétérinaire. Son faible prix de revient fait d'elle un produit couramment utilisé dans la prophylaxie et le traitement de nombreuses infections bactériennes.

Les quantités de substances médicamenteuses et de leurs métabolites encore présents dans l'organisme sont directement fonction de la cinétique du médicament ; c'est-à-dire en fait, de la connaissance au plan qualitatif et quantitatif de ses voies et de ses modes d'absorption, de sa répartition et de sa retention dans les différents tissus, des biotransformations qu'il subit, de ses voies et formes d'élimination. Et cette information métabolique est perçue grâce à l'étude pharmacocinétique qui retrace l'itinéraire du médicament depuis l'instant où il est administré à l'animal jusqu'au moment où il est totalement éliminé de l'organisme.

Conscient de tant de faits, il nous a paru utile de suivre l'évolution plasmatique de la sulfaméthazine chez les ruminants tropicaux afin d'en dégager des paramètres cinétiques qui déterminent la posologie exacte . Nous avons également cherché à apprécier l'élimination lactière de ce composé chez les vaches laitières gobra.

Ce travail sera présenté en deux parties : une partie bibliographique et une partie expérimentale.



I E R E   P A R T I E

=====

E T U D E   B I B L I O G R A P H I Q U E

=====

-----

-----

Cette première partie de notre travail comprendra trois chapitres :

- Dans le premier chapitre nous donnerons un aperçu de la pharmacie chimique et biologique de la sulfadimidine.
- Dans le deuxième chapitre nous mettrons un accent particulier sur les principes de la pharmacocinétique.
- Dans le troisième chapitre nous donnerons quelques notions de résidus de médicaments à usage vétérinaire.

=====



le terme le plus usité en médecine : un sulfamide est donc synonyme de sulfonamide.

L'importance de ces agents chimiothérapeutiques est tout d'abord historique. En effet ce sont les premières molécules chimiques spécifiquement actives contre de nombreux germes, qui ont révolutionné le pronostic des maladies bactériennes. En 1904 EHRLICH, travaillant sur les colorants azoïques émet l'hypothèse que l'action antiseptique des colorants est liée à leur propriété tinctoriale (n'agit que ce qui se fixe). En 1935, un médecin allemand DOMAGK, guidé par la conception d'EHRLICH étudie les propriétés antimicrobiennes des matières colorantes : il établit l'action in vivo d'un colorant azoïque : la sulfamido-chrysoïdine (PRONTOSIL<sup>(R)</sup>) qui, administrée per os à des souris, est efficace lors d'infection expérimentale par des streptocoques hémolytiques. Cependant cette activité antimicrobienne n'est pas observée in vitro. A la suite de cette constatation, le PRONTOSIL<sup>(R)</sup> fut utilisé en thérapeutique, ainsi qu'un dérivé soluble synthétisé en 1936 : le RUBIAZOL<sup>(R)</sup>.

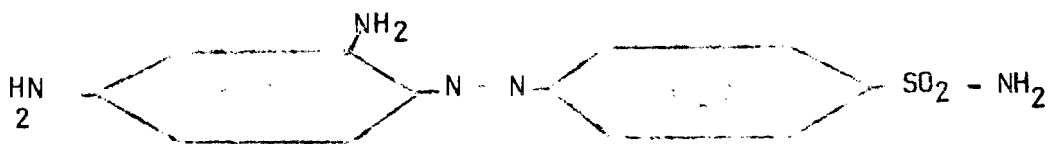


Figure (2) : Structure de la sulfamidochrysoïdine (PRONTOSIL<sup>(R)</sup>).

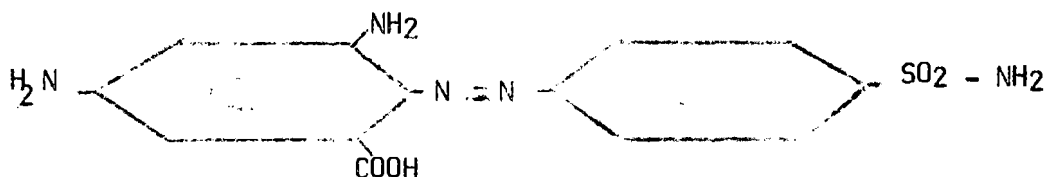


Figure (3) : Structure de la sulfachrysoïdine (RUBIAZOL<sup>(R)</sup>).

La découverte de DOMAGK fut à l'origine d'innombrables travaux. En 1937 en France à l'Institut Pasteur, l'équipe du professeur FOURNEAU : TREFOUEL, NITTI et BOVET déterminent la fraction responsable de l'action antimicrobienne dans la molécule de la sulfamidochrysoïdine, expliquant ainsi les différences d'activité en fonction des voies d'administration. Il s'agit du paraminobenzène sulfamide ou sulfanilamide ou 1162 F. Ce composé est obtenu in vivo à partir du PRONTOSIL par réduction enzymatique de la liaison azoïque dans le tube digestif.

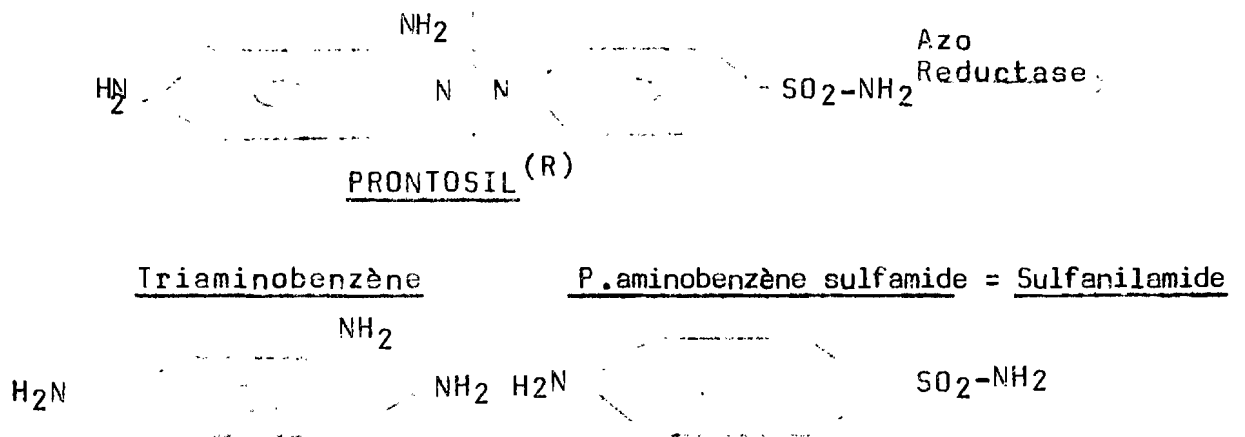


Figure (4) : Réduction in vivo de la sulfamidochrysoïdine.

Le sulfanilamide constitue le premier sulfamide antibactérien découvert, le plus simple structuralement, incolore, actif in vitro et in vivo. Il fut rapidement utilisé en thérapeutique anti-infectieuse (SEPTOPLIX<sup>(R)</sup>).

A partir de cette structure, de multiples dérivés diversement substitués ont été préparés de façon à accroître l'activité, la durée d'action et à diminuer la toxicité.

.../...

cité. Parmi ceux-ci nous avons la sulfadimérazine dont l'étude sera envisagée en deux points : la pharmacie chimique et l'étude biologique.

I<sub>1</sub> : Pharmacie chimique

I<sub>1-1</sub> : Structure et préparation

I<sub>1-1-1</sub> : Structure

Les sulfamides sont donc caractérisés par un noyau benzène porteur de deux fonctions azotées en Para : une fonction sulfonamide en position 1, et une fonction amine en position 4. Ces deux fonctions sont diversement substituées, ce qui conduit à la formule générale suivante :

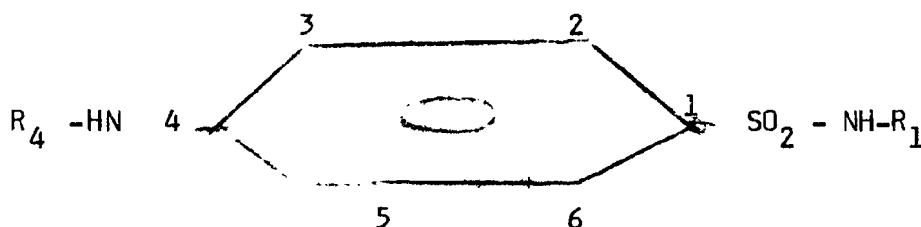


Figure (5) : Noyau benzène porteur de deux fonctions azotées en Para

La sulfadimidine est un dérivé sulfamidosubstitué (R<sub>4</sub> = H) et R<sub>1</sub> est un dérivé de la pyrimidine

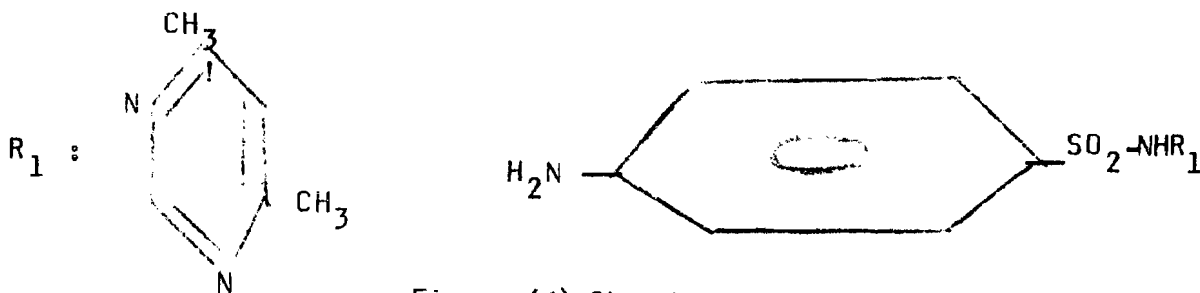


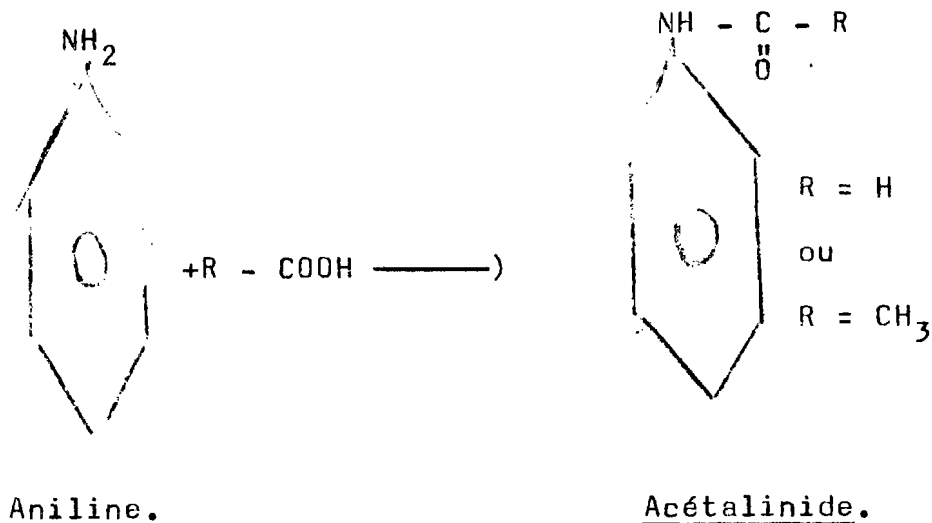
Figure (6) Structure de la sulfadimidine.

I<sub>1-1-2</sub> : Principes de préparation

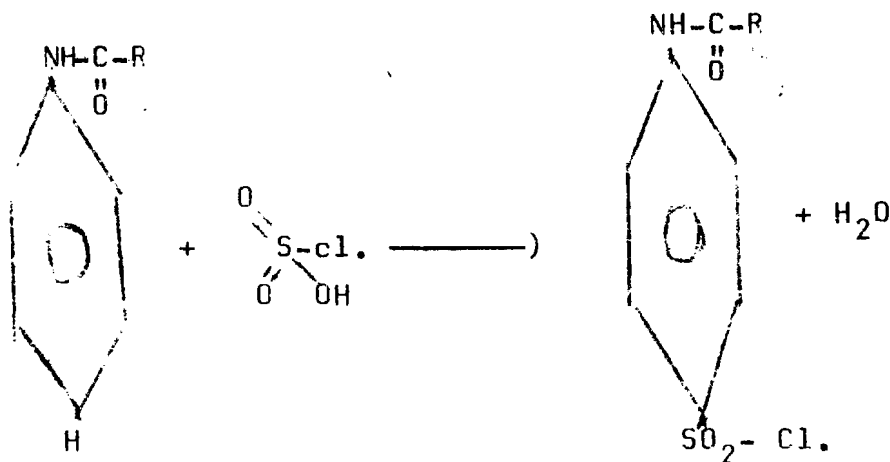
La synthèse des sulfamides antibactériens se réalise en général à partir d'une amine aromatique, le plus souvent l'aniline.

On peut décomposer en quatre étapes un procédé de synthèse à partir de cette molécule de base peu chère.

- Protection de la fonction aminée par acétylation (ou formylation)



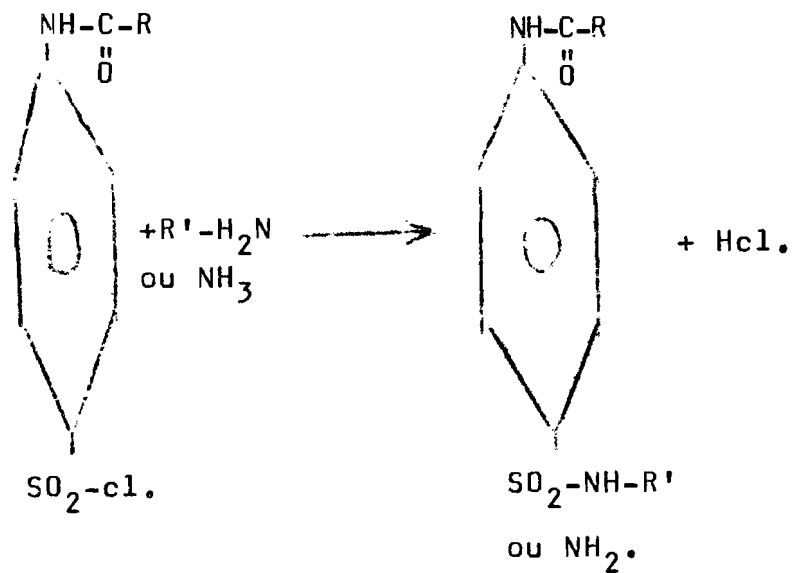
- Préparation du sulforchlorure par action de la chlorydrie sulfurique.



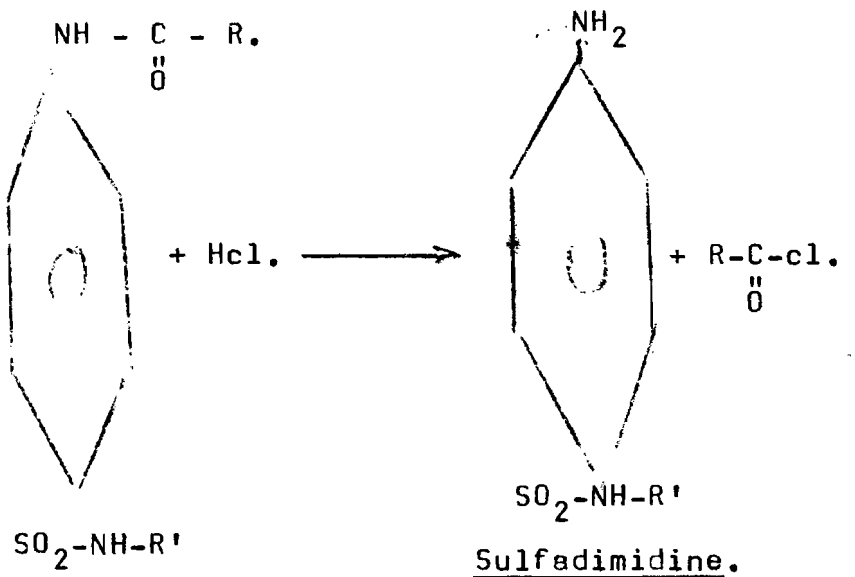
Para-acétamidobenzène sulfochlorure

Le composé obtenu, para-acétamidobenzène sulfochlorure constitue le produit de base pour l'obtention de nombreux sulfamides.

- Condensation avec une amine ou l'ammoniaque



- Libération de la fonction amine par hydrolyse acide.





La synthèse et la fixation de R' hétérocyclique permet d'obtenir la sulfadimidine. Il existe d'autres procédés de préparation, notamment faisant appel à l'urée. Cette synthèse est facile et peu coûteuse, d'où : le faible coût de revient des sulfamides antibactériens et l'obtention de multiples dérivés.

I<sub>1-2</sub> : Propriétés physiques et chimiques

I<sub>1-2-1</sub> : Propriétés physiques

- Aspect : c'est une poudre cristalline blanchâtre, inodore, de saveur amère et dont le poids moléculaire est de 278.

- Point de fusion : Propre à chaque dérivé ; la sulfadimidine a un point de fusion de 197° à 200°C.

- Solubilité : A l'état de base les sulfamides sont pratiquement insolubles dans l'eau (quelques mg/l). Dans les solvants organiques, ils sont assez solubles dans l'alcool, l'acétone, mais très peu dans le chloroforme, le benzène et l'éther. Cette solubilité peut être modulée par les différents substituants.

- Spectre UV : En solution alcoolique, les sulfamides présentent un spectre d'absorption dérivant de celui du benzène, modifié spécifiquement par le groupement R<sub>1</sub> qui influence la délocalisation des électrons du cycle. Ces spectres présentent de nombreuses bandes d'absorp-

.../...

tion et sont utilisés dans le cadre des identifications de la pharmacopée. La sulfadimidine présente une absorption maximale à 242 nm (voir spectre d'identification dans la 2ème partie).

### I<sub>1-2-2</sub> : Propriétés chimiques

Du point de vue chimique, les sulfamides sont caractérisés par la présence de deux groupements fonctionnels leur conférant un caractère amphotère. Cependant, ce ne sont pas des ampholytes vrais, car ils ne sont pas également ionisés sur les deux fonctions pour un pH donné. Le caractère basique est lié à la fonction amine primaire ; le caractère acide à la fonction sulfonamide. Au pH biologique (7,4) c'est le caractère acide qui domine car la fonction amine n'est jamais ionisée.

### I<sub>2</sub> : Etude biologique

#### I<sub>2-1</sub> : Métabolisme

##### I<sub>2-1-1</sub> : Absorption

- Per os : L'absorption est conditionnée par la liposolubilité du dérivé et son degré d'ionisation, donc son pKa et le pH du milieu, selon les règles de diffusion passive. La forme ionisée des sulfamides est hydrosoluble, seule la forme non ionisée traversera les membranes biologiques. La forme non dissociée est liposoluble. La sulfadimidine qui se comporte comme un acide faible avec un pKa de 7,4 sera

.../...

bien absorbée. En administration per os elle est absorbée rapidement et dans une forte proportion (70 à 90 %) au niveau de l'intestin grêle surtout et aussi dans l'estomac.

- Parentérale : Les voies intramusculaires ou sous-cutanées sont utilisables pour les sels si le pH de la solution n'est pas trop alcalin. La résorption est très rapide. La voie intraveineuse est surtout préférée pour les solutions de sels de sulfadimidine.

#### I<sub>2-1-2</sub> : Distribution

Après absorption, la sulfadimidine gagne le sang où elle est liée faiblement aux protéines ; la forme libre non ionisée seule sera distribuée dans les différents tissus de l'organisme.

- La liaison aux protéines sanguines : La liaison au sérum albuminé est moins importante et habile par rapport aux dérivés à pKa faibles et méthoxylés. Ainsi, le pourcentage de fixation protéique qui est inférieur à 20 pour la sulfadimidine conditionne en partie sa demi-vie plasmatique. C'est pourquoi la sulfadimidine est classée parmi les sulfamides semi-rétard.

- La diffusion : Le comportement pharmacocinétique de la sulfadimidine, généralement décrit par un modèle bicompartimental, dépend en réalité des doses administrées, des voies d'administration et de l'espèce. La sulfadiméraz-

ne diffuse bien dans les espaces extra-cellulaires. Après administration générale, elle gagne les cavités séreuses, les milieux oculaires, traverse le placenta et la barrière hémato-méningée. La concentration dans le liquide céphalo-rachidien est inversement proportionnelle de son pourcentage de fixation aux albumines sériques.

La sulfadimidine passe dans le lait (Voir 2ème partie).

#### I<sub>2-1-3</sub> : Biotransformation

La plus notable réaction de biotransformation subie par la sulfadimidine est une acétylation qui intervient surtout au niveau hépatique. Cette acétylation varie avec l'espèce animale et la voie d'administration. La sulfadimidine subit aussi d'autres biotransformations telle que l'hydroxylation de l'hétérocycle pyrimidinique par les monooxygénases cytochromes P<sub>450</sub> dépendantes du foie. L'importance de ces hydroxylations varie en fonction de l'espèce (plus rapide chez les ovins) ; ce qui entraîne des demi-vie d'élimination significativement différentes.

#### I<sub>2-1-4</sub> : Elimination

L'élimination de la sulfadimidine est essentiellement urinaire, son élimination biliaire est faible, son excrétion lactière est également faible mais prolongée jusqu'à 10 jours, cependant cette excrétion lactière peut être élevée en cas de mammite.

.../...

I<sub>2-2</sub> : Activité antimicrobienne

La substitution du para-aminobenzène (PAB) par la sulfadimidine bloque le système enzymatique bactérien de l'acide dihydroptéroïque nécessaire à la formation de métabolites indispensables aux micro-organismes. En effet la nature compétitive de l'interaction PAB/Sulfamide a été montrée : car des concentrations croissantes de PAB inhibent les effets des sulfamides. Cependant cet effet bactériostatique est réversible.

Le spectre d'activité est très large : nous avons :

- les bactéries cocci G<sup>+</sup> et G<sup>-</sup>
- bacilles G<sup>-</sup> G<sup>+</sup>
- champignons (activité modérée)
- protozoaires (activité modérée).

Les germes naturellement résistants sont par exemple :

- les entérocoques
- les leptospires
- Pasteurella tularensis
- les amibes
- les Rickeltsies.

Certains germes ont acquis, depuis la première utilisation des sulfamides, une résistance qui limite leur utilisation. Par exemple les colibacilles, les salmonelles et les streptocoques.

.../...

II<sub>2-3</sub> : Toxicité des

II<sub>2-3-1</sub> : Le  
té

Les sulfamides

les pénicillines, les médicaments les plus allergisants.  
Chez l'homme on rapporte des réactions allergiques de symptomatologies diverses : Choc, réaction fébrile, atteintes rénales, ou bien des réactions cutanéomuqueuses.

A côté des accidents allergiques il existe aussi une toxicité rénale qui est le principal danger de la sulfamidothérapie chez les animaux ; du fait de la précipitation des dérivés acétylés dans les tubules rénaux avec cristallurie. Cette toxicité rénale est surtout observée avec les anciens sulfamides ; elle est moins importante actuellement.

D'autres accidents peuvent également apparaître : accidents liés à une utilisation prolongée ou à une posologie trop élevée, qui se manifestent par des troubles sanguins ou par une perturbation de la microflore digestive.

Les sulfamides doivent être cependant considérés comme les substances relativement peu toxiques, dont la marge de sécurité est satisfaisante.

II<sub>2-3-2</sub> : Conséquence des toxicités  
tés

Il est donc nécessaire

.../...

d'observer certaines précautions pour les sujets traités d'une part : c'est-à-dire surveiller les manifestations de sensibilisation et de la formule sanguine chez l'homme ; abreuver abondamment les sujets traités et respecter un traitement court (5 jours). Et d'autre part pour le consommateur fixer des temps d'attente variables en fonction du dérivé considéré et de la forme pharmaceutique. En effet la toxicité d'éventuels résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale est liée à leur caractère allergisant ce qui nécessite une limite de tolérance arbitraire. Pour la SDM le temps d'attente est de 8 à 12 jours pour la viande, 3 à 6 jours pour le lait et 12 à 14 jours pour les oeufs.

I<sub>2-4</sub> : Utilisation thérapeutique

I<sub>2-4-1</sub> : Indications

La sulfadimidine est indiquée dans les infections générales ou localisées mais aussi dans le traitement curatif de la coccidiose.

I<sub>2-4-2</sub> : Formes pharmaceutiques  
et voies d'administra-  
tion

Les sulfamide sont utilisables par toutes les voies. Cependant la voie orale est plus fréquemment utilisée chez l'homme et les animaux de compagnie ; la voie intraveineuse lente est utilisée pour les préparations injectables intramusculaire et sous-cutanée pour les

sulfamides sodiques et moins caustiques. Les solutés sont en général concentrés de 20 % à 33 %. Il existe aussi différentes formes pharmaceutiques pour usage local. L'espacement des prises est fonction de la demi-vie du dérivé.

Au bilan les sulfamides bactériostatiques sont caractérisés par une formule de base commune, à l'origine d'un mécanisme d'action unique. Cependant la nature des substituants implique certaines variations des propriétés physico-chimiques à l'origine d'un devenir biologique différent mis en évidence par une étude pharmacocinétique.



CHAPITRE II : PRINCIPES DE PHARMACOKINETIQUE  
=====

INTRODUCTION

La pharmacocinétique est, selon LABAUNE J P (32) une discipline qui a pour objet l'étude descriptive et quantitative du devenir d'un médicament dans l'organisme auquel il est administré.

Nous savons que le but d'utilisation d'un médicament est d'obtenir pour une dose donnée l'action thérapeutique recherchée tout en évitant l'apparition d'éventuels effets secondaires. Nous savons également que la voie d'administration d'un médicament influe sur les résultats obtenus : en effet la dose administrée par voie orale doit être de celle administrée par voie intraveineuse pour avoir le même effet.

Les théories de la pharmacocinétique, développées par DOST et KRUGER et publiées par THEORELL en 1937, sont basées sur le fait que l'importance de la réponse pharmacologique est liée à la concentration d'un médicament au niveau du site récepteur. Or, un médicament n'est que rarement administré directement au niveau de ce site récepteur ; il doit être donné par une voie courante, telle que la voie orale. Ce médicament devra ensuite être absorbé ou de manière plus générale résorbé par l'organisme, distribué dans les organes et notamment au site d'action. Cependant l'organisme possède aussi la

faculté de s'auto-épurer de la plupart des molécules qui lui sont étrangères ; et pour cela il utilise la combinaison de deux processus qui concourent à la disparition du médicament : les biotransformations et l'élimination.

Pour pouvoir évaluer l'importance de ces différents phénomènes il est courant d'assimiler l'organisme à un ou plusieurs compartiments virtuels où se dilue la molécule. (2) (9) (29) (30) (41) (42) (46) (47).

## II<sub>1</sub> : Théorie compartimentale

Le compartiment est l'espace virtuel de distribution dans l'organisme dans lequel le médicament est instantanément réparti de manière homogène et d'où il s'élimine suivant une cinétique identique en tous points du compartiment. En pratique, l'organisme est assimilable le plus souvent à un modèle comportant 1 à 3 compartiments. Dans un modèle monocompartimental l'organisme est assimilé dans son ensemble à un compartiment homogène. Dans le modèle bicompartimental on distingue le compartiment central ; le compartiment tissulaire superficiel ou peu profond dans lequel la diffusion à partir du compartiment central est rapide ; le compartiment tissulaire profond qui s'équilibre plus lentement avec les autres compartiments (par exemple : diffusion du médicament dans les graisses ou les os).

Il faut cependant bien se garder d'établir une

.../...

réelle correspondance entre l'analyse compartimentale et des secteurs anatomiques. On regroupe sous le terme de compartiment périphérique les compartiments autres que la centrale. Un compartiment est caractérisé par un certain nombre de paramètres (27) (28).

II<sub>1-1</sub> : Le Volume de distribution (Vd)

Le Vd des compartiments représente le volume de chaque compartiment et se mesure en ml, litre ou est ramené au poids du sujet (ml/kg ; l/Kg). Un (Vd) du compartiment périphérique élevé caractérise une bonne distribution tissulaire, il ne peut pas donner d'indication sur les organes cibles du médicament. En réalité le (Vd) n'a pas de signification physiologique. Un très grand volume accèdent le volume corporel indique simplement une fixation tissulaire importante.

$$Vd = \frac{Q}{C} \quad (E_0)$$

Vd = Volume de distribution.

Q = Quantité de médicament dans le compartiment considéré.

C = Concentration de médicament dans ce même compartiment.

II<sub>1-2</sub> : Constantes de transfert

Les échanges d'un médicament entre deux compartiments ou entre un compartiment et le milieu extérieur s'effectuent le plus souvent par diffusion selon un mécanisme d'ordre 1 (modèle linéaire), c'est-à-dire que la vitesse de diffusion ne dépend que de la concentration plasmatique. La vitesse à laquelle un médicament s'élimine d'un compartiment est exprimée par la constante (K) telle que :

$$\frac{dQ}{dt} = KQ$$

Q = la quantité de médicaments dans le compartiment au temps t.

Dans certains cas, les échanges entre compartiments sont alors d'ordre zéro (modèle non linéaire).

II<sub>1-3</sub> : La clairance corporelle

La clairance d'une substance représente le volume de sang ou de plasma épuré de toute substance par unité de temps (minute ou heure). Ainsi une clairance plasmatique de 1 litre/heure signifie que par heure un litre de substance (quelle que soit sa concentration) a été épuré. La clairance est donc indépendante de la quantité administrée ou présente dans la circulation générale.

En réalité la clairance est le produit du (Vd) avec la constante apparente d'élimination (K<sub>e</sub>) elle s'expri-

me donc en ml/mn ou l/h.

$$Cl = Vd \times Ke$$

Une variation de la clairance peut donc être due à l'évolution d'un des deux facteurs (Vd ou Ke). Ainsi une diminution de la clairance ne signifie pas toujours une vitesse d'élimination moins rapide. Cependant elle donne une indication sur l'intensité des processus d'élimination et sur l'importance relative des reins et du foie dans ces processus.

On peut en effet distinguer trois clairances :

- La clairance plasmatique qui représente le volume total de plasma épuré de la substance médicamenteuse par unité de temps (mn ou heure),

- La clairance rénale, qui représente le volume de plasma, épuré par les reins, de la substance médicamenteuse par unité de temps,

- et la clairance métabolique représentant le volume de plasma épuré par les organes <sup>autres</sup> que les reins, principalement le foie, de la substance médicamenteuse par unité de temps.

Les clairances rénale et métabolique sont donc toujours inférieures à la clairance plasmatique. Elles indi-

.../...

quent l'importance relative de l'élimination rénale et ou hépatique par rapport à l'élimination globale.

Il faut là encore savoir que ces clairances peuvent être très modifiées chez les sujets ayant une activité métabolique modifiée (sujets jeunes ou âgés) les insuffisants rénaux ou hépatiques.

### II<sub>2</sub> : Absorption

L'absorption (ou résorption) d'un principe actif est constitué par le passage de ses molécules depuis le site d'administration vers la circulation sanguine à travers une membrane biologique. Cette absorption ne peut se faire qu'à partir d'une dispersion moléculaire du principe actif dans le milieu biologique à partir du site d'administration. Elle constitue donc la véritable entrée du principe actif dans l'organisme dont les modalités sont contenues dans la notion de biodisponibilité.

### II<sub>3</sub> : La biodisponibilité

La biodisponibilité est une caractéristique d'un médicament administré à un système biologique ; elle indique simultanément selon quelle cinétique et selon quelle proportion par rapport à la dose administrée, un principe actif atteint la circulation générale (1) (2).

C'est lorsqu'un médicament est administré par

.../...

une autre voie que la voie intraveineuse que se pose ce problème. La biodisponibilité étudie donc la disponibilité d'un principe actif dans une forme pharmaceutique par rapport à une autre forme prise comme référence, et non pas d'une molécule ou d'un principe actif seul.

Quand la substance le permet, la forme de référence est une forme intraveineuse ; on connaît alors avec précision la dose administrée puisqu'il s'agit de la quantité injectée : la biodisponibilité est par définition totale et immédiate.

La biodisponibilité d'un médicament administré par une autre voie peut être comparée à une forme administrée par la même voie que la forme à étudier. On parlera de biodisponibilité relative.

En pratique trois paramètres sont calculés : le temps maximum ( $t_{max}$ ), concentration maximale ( $C_m$ ) et l'aire sous la courbe (AUC)

Le  $t_{max}$  correspond au temps nécessaire après l'administration, à l'atteinte de la ( $C_m$ ). Il donne une image de la vitesse de résorption.

La surface sous la courbe permet d'apprécier la quantité résorbée. Il est ainsi possible de calculer des rapports de la AUC de la forme pharmaceutique à tester par rapport à la AUC de la forme référence. On peut ainsi dire

.../...

que la forme orale a, par exemple, une biodisponibilité de 35 % ou 40 % par rapport à la forme intraveineuse.

$$F = \frac{\text{AUC (orale ou IM)}}{\text{AUC (IV)}} \times \frac{\text{Dose (IV)}}{\text{Dose (orale)(IM)}} \times \frac{\text{Ke (IM ou orale)}}{\text{Ke (IV)}} \quad (23)$$

F = biodisponibilité absolue exprimée en p100.

Ke = la constante de vitesse d'élimination.

$$F_R = \frac{\text{AUC}_A}{\text{AUC}_B} \text{ ou } \frac{\text{AUC}_B}{\text{AUC}_A}$$

$F_R$  = biodisponibilité relative exprimée en P100.

$\text{AUC}_A$  = aire sous la courbe de la forme pharmaceutique A.

$\text{AUC}_B$  = aire sous la courbe de la forme pharmaceutique B.

#### II<sub>4</sub> : Elimination

L'élimination est un processus dynamique dont la cinétique est une caractéristique du principe et de l'organisme dans des circonstances données (28).

Les lois générales du passage transmembranaire s'appliquent à l'élimination ; seulement ces échanges se font en sens différent de celui de l'absorption ; ils se font des

.../...



tissus vers le sang, puis du sang vers le milieu extérieur. Les molécules médicamenteuses sont éliminées, soit inchangées, soit après avoir subi des biotransformations.

La notion de clairance totale ( $cl_T$ ) qui correspond à l'ensemble des clairances partielles (rénale, hépatique) se détermine à partir des seules données sanguines ou plasmatiques. Elle explique la capacité de l'organisme à épurer le composé après qu'il ait atteint la circulation générale.

La  $cl_T$  ou clairance systématique correspond au rapport de la dose injectée par une voie donnée à l'aire sous la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques obtenues.

$$Cl_T = \frac{\text{Dose IV}}{\text{AUC IV}}$$

On peut étudier également le processus d'élimination en utilisant la valeur de la demi-vie d'élimination comme paramètre pharmacocinétique ( $t_{1/2 E}$ ).

$$t_{1/2 E} = \frac{0,693}{K_e}$$

.../...

## II<sub>5</sub> : L'adaptation de posologie

La détermination des concentrations sanguines ou plasmatiques est très importante, afin d'obtenir une concentration suffisamment active sans provoquer des phénomènes indésirables. De plus, la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques peut nécessiter leur détermination pour chaque sujet. Le thérapeute (médecin ou vétérinaire) va chercher à établir une posologie adaptée à chaque patient de façon à maintenir les concentrations plasmatiques dans la fourchette thérapeutique. Pour cela l'expérimentation observera les taux sanguins du médicament obtenu pour une dose donnée et adaptera la posologie en fonction de cette réponse.

Théoriquement, l'adaptation de la posologie devrait passer par la détermination systématique des paramètres pharmacocinétiques ( $K_a$ ,  $K_e$ ,  $V_d$ ,  $t_{1/2}$ ,  $F$ ,  $cl_T$ ). Il n'est pas cependant toujours facile de calculer tous ces paramètres notamment le  $K_a$ , car il nécessite un nombre de prélèvement élevé à des temps très rapprochés. Dans ce cas, des techniques sont proposées qui s'appuient sur des valeurs moyennes de  $T_{max}$  et  $C_{max}$  plus facilement accessibles.

Pour établir un schéma posologique, on met en oeuvre plusieurs étapes :

.../...

- 1ère étape : Détermination de l'intervalle thérapeutique

Il s'agit de préciser la valeur de  $C_{min}$  (concentration plasmatique minimale) en deçà de laquelle l'effet thérapeutique est absent ; de  $C_{max}$  (concentration plasmatique maximale) au-delà de laquelle apparaissent des effets indésirables.

- 2ème étape : Etablissement des paramètres pharmacocinétiques du médicament après dose unique

Les paramètres utilisés sont :

$Cl_T$ ,  $V_d$ ,  $t_{1/2}$ ,  $K_a$ ,  $F$ .

- 3ème étape : Evaluation de l'intervalle maximale de temps entre deux administrations permettant de se maintenir dans l'intervalle thérapeutique choisi

Celle-ci repose, dans le cas d'une injection intraveineuse sur l'équation suivante :

$$C_{min} = C_{max} \cdot e^{-K_{et} t_{max}}$$

.../...

- 4ème étape : Calcul de la dose d'entretien maximale (DEmax) pouvant être administrée et répondant aux conditions précédemment définies

$$C_{\min} = \frac{\text{Dose efficace}}{V_d (e^{k_{\text{et}}} - 1)} \quad (48)$$

$$\text{Dose} = C_{\min} \cdot V_d (e^{k_{\text{et}}} - 1).$$

## II<sub>6</sub> : Modèle à un compartiment

Le modèle monocompartmental est le système le plus simple. Il assimile l'organisme à un espace unique, cinétiquement homogène. Ce modèle est particulièrement adapté à l'analyse pharmacocinétique des médicaments à élimination rapide. Trois cas de figure sont à envisager selon la voie d'administration du médicament :

- administration par voie intraveineuse
- administration par perfusion intraveineuse
- administration par voie extravasculaire

II<sub>6-1-1</sub> : 1 - Administration par la voie intraveineuse (IV)

Dans ce cas le mé-

.../...

dicament est immédiatement et totalement disponible dans le sang, il n'y a pas de phase d'absorption.

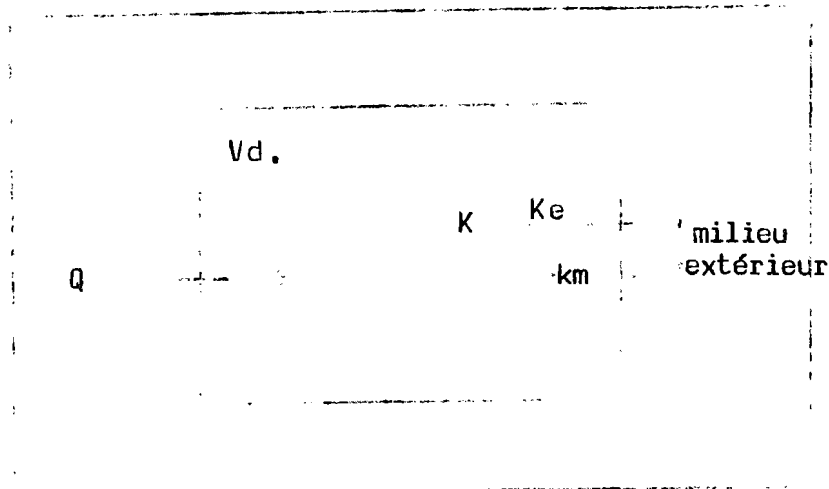


Schéma (1) : Représentation schématique d'un modèle monocompartimental.  
Administration en IV.

La quantité  $Q$  de médicament est directement introduite dans ce compartiment de volume ( $Vd$ ).

La vitesse à laquelle la quantité  $Q$  de médicament est éliminée est exprimée par l'équation :

$$\boxed{\frac{dQ}{dt} = -KQ.} \quad (E_1).$$

Où  $K$  est la constante globale d'élimination, qui regroupe l'ensemble de tous les phénomènes concourant à l'élimination de la molécule. Ici  $K = K_e + K_m$ .  $K_e$  est la constante d'éli-

.../...

mination proprement dite,  $K_m$ , la constante de biotransformation du médicament.

Classiquement, on représente la quantité de médicament restant dans l'organisme à un temps  $t$  par l'équation ( $E_2$ ).

$$Q = Q_0 e^{-Kt} \quad (E_2)$$

$Q_0$  = Quantité de médicament injectée au temps  $t = 0$ .  
On peut exprimer l'équation ( $E_2$ ) sous forme logarithmique ( $E_3$ )

$$\text{Lm} Q = \text{Lm} Q_0 - Kt. \quad (E_3)$$

ou bien en logarithmes décimaux.

$$\text{Log} Q = \text{Log} Q_0 - \frac{Kt}{2,303}$$

d'après l'équation ( $E_0$ ) on peut écrire :

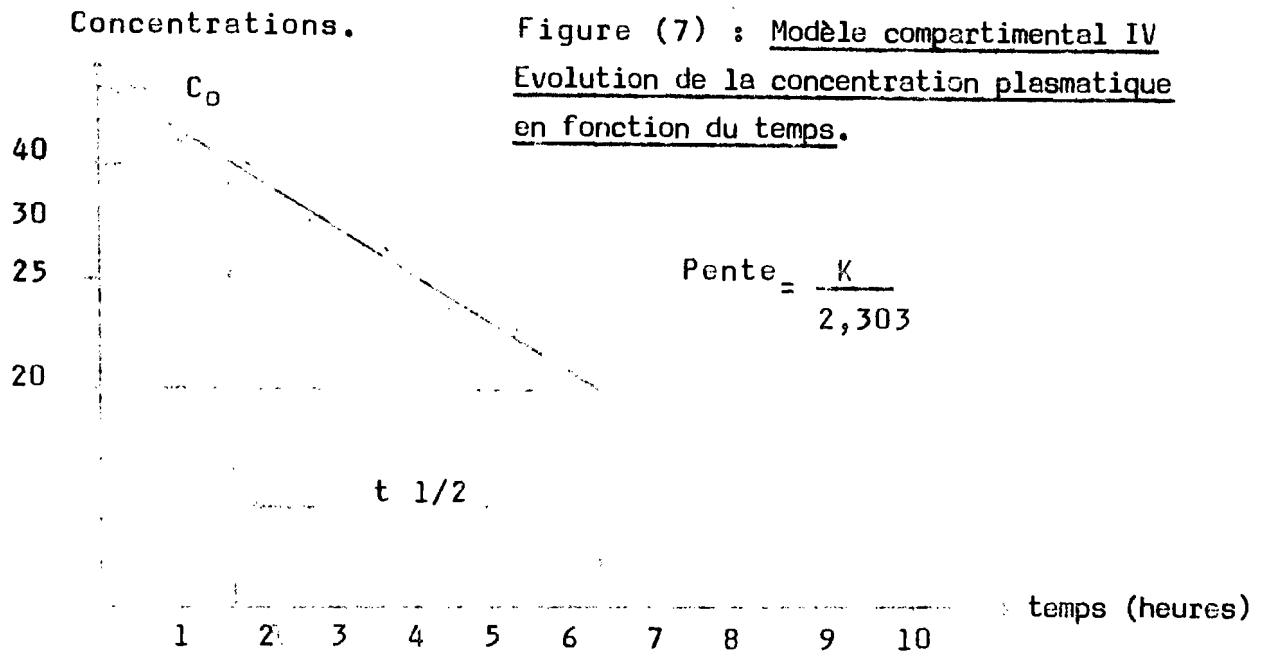
$$C = \frac{Q}{V_d} \quad (E_4)$$

Ainsi nous obtenons pour un modèle mono-compartmental l'équation suivante :

$$C = B e^{-Ket} \quad (E_5)$$

.../...

En pratique, on effectue des prélèvements sanguins à différents instants après administration IV de médicament. Le dosage du médicament dans ces échantillons permet de connaître un certain nombre de concentrations que l'on reporte sur papier semi-logarithmique en fonction du temps.



Log  $C_0$  est obtenu en extrapolant la droite à l'origine. Le calcul du volume de distribution ( $V_d$ ) est effectué en utilisant  $C_0$

$$V_d \equiv \frac{Q}{C_0} = \frac{\text{dose injectée}}{C_0} \quad (E_6).$$

Un autre paramètre important apparaît sur la

.../...

figure : c'est la demi-vie globale d'élimination qui représente le temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié : soit  $\frac{C}{C_0} = 1/2$ .

D'après (E<sub>5</sub>), on obtient :

$$\frac{\text{Log } C}{C_0} = \frac{\text{Log } 1}{2} = \frac{K \cdot t_{1/2}}{2,303}$$

$$\boxed{t_{1/2} = \frac{0,693}{K}} \quad (E_7).$$

C<sub>0</sub> = Concentration plasmatique au temps t = 0

II<sub>2-1-2</sub> : Administration par perfusion intraveineuse

Dans ce cas, le médicament est administré à une certaine vitesse de perfusion (K<sub>0</sub>)

L'équation (E<sub>1</sub>) =  $\frac{dQ}{dt} = KQ$  est alors modifiée et devient

$$\boxed{\frac{dQ}{dt} = K_0 - KQ} \quad (E_8)$$

.../...



En intégrant (E<sub>8</sub>) on obtient :

$$Q = \frac{K_0 (1 - e^{-Kt})}{K} \quad (E_9)$$

Ou exprime sous forme de concentration :

$$C = \frac{K_0 (1 - e^{-Kt})}{K V_d} \quad (E_{10})$$

Lorsque la perfusion est maintenue suffisamment longtemps, la concentration plasmatique atteint un niveau maximum et ne varie plus. Cet état d'équilibre (Steady State) est atteint lorsque la quantité de médicament entrant dans l'organisme est égale à la quantité en sortant = C<sub>SS</sub>.

Dans l'équation (E<sub>10</sub>), si on suppose que le temps  $t$  tend vers l'infini le terme :  $e^{-Kt}$  tend alors vers zéro, on a alors :

$$C_{SS} = \frac{K_0}{K V_d} \quad (E_{11})$$

En pratique, on considère que l'état d'équilibre est atteint en un temps variant entre cinq à sept fois la demi-vie.

.../...

En effet la concentration (C) au temps t est de :

96,88 % du  $C_{SS}$  pour  $t = 5$  demi-vies.

98,44 % du  $C_{SS}$  pour  $t = 6$  demi-vies.

99,22 % du  $C_{SS}$  pour  $t = 7$  demi-vies.

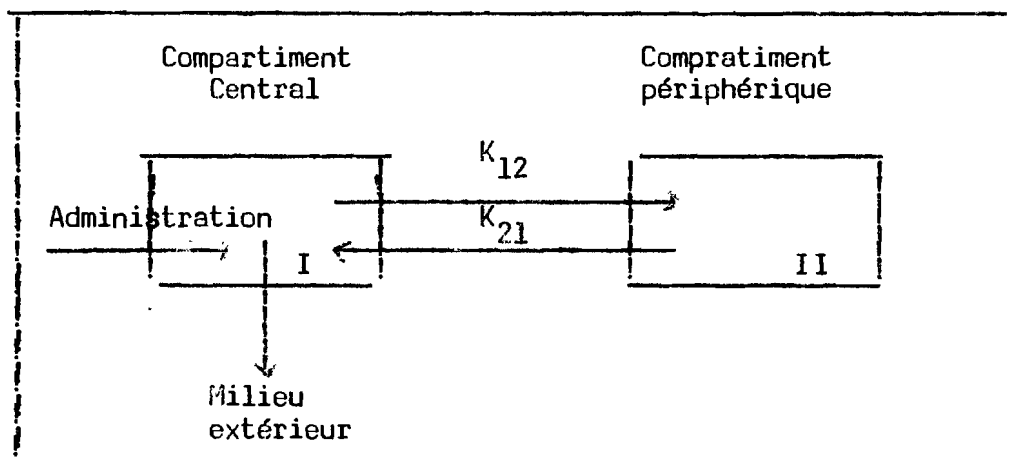
La concentration à l'état d'équilibre est donc proportionnelle à la vitesse de perfusion et inversement proportionnelle à  $K.V_d$ , qui est la clairance corporelle (clairance systématique ou totale).

### II<sub>6-2</sub> : Modèle à deux compartiments

La plupart des médicaments pénétrant dans l'organisme se distribuent dans les tissus. A ce phénomène s'ajoute le phénomène d'élimination proprement dit, puis plus ou moins rapidement les concentrations tissulaires et plasmatiques s'équilibrent. A ce stade, le phénomène d'élimination est prépondérant.

On décrit ce phénomène par un modèle à deux compartiments :

#### Schéma du modèle bicompartimental ouvert.



II<sub>2-6-1</sub> : - Administration par  
voie intraveineuse

Dans le cas d'une administration intraveineuse, la représentation en coordonnées semi-logarithmiques des données plasmatiques en fonction du temps présente deux phases (figure 8).

- Une phase de décroissance rapide de la concentration sanguine, pendant laquelle le phénomène d'élimination s'ajoute à la distribution.

- Une seconde phase de pente moins forte pendant laquelle le compartiment central est en équilibre avec le compartiment périphérique et c'est alors le phénomène d'élimination qui prédomine.

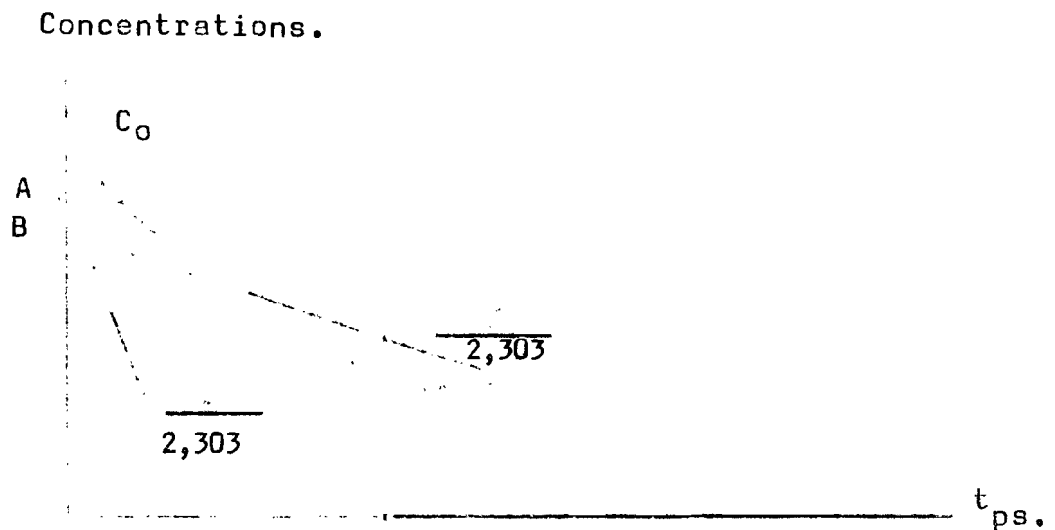


Figure 8 : Schéma du modèle bicompartimental ouvert  
après administration IV.

.../...

Pour un modèle bicompartimental l'équation de la fonction s'écrit :

$$\underline{C = Ae^{-K_a t} + Bc^{-K_e t} \quad ( E_{12} ) .}$$

Le calcul de  $K_a$ ,  $K_e$ , A et B utilisent également la méthode des résiduelles vue précédemment.

Le calcul des paramètres pharmacocinétiques est ici plus complexe que dans le cas d'un modèle monocompartimental. Les équations suivantes dont les démonstrations sortiraient du cadre de cette étude sont données à titre indicatif.

$$C_0 = A + B \quad ( E_{13} ) .$$

$C_0$  = Concentration extrapolée à l'origine.

$$V_1 = \frac{Q_0}{C_0} = \frac{Q_0}{A+B} \quad ( E_{14} ) .$$

$V_1$  = Volume du compartiment central.

$$K_{21} = \frac{A \cdot K_e + K_a \cdot B}{A + B} \quad ( E_{15} )$$

$$K_{21} = \frac{A \cdot K_e + K_a \cdot B}{A + B} \quad ( E_{15} )$$

$K_{21}$  = Vitesse de passage du compartiment 2 au compartiment 1.

$$K_{12} = K_a - K_{21} \quad ( E_{16} )$$

$K_{12}$  = Vitesse de passage du compartiment 1 au compartiment 2.

.../...

Il existe trois techniques pour calculer le volume de distribution (Vd).

$$(E_{17}) \quad V_d = \frac{\text{dose IV}}{BK_e} = \text{Vd extrapolé.}$$

$$(E_{18}) \quad V_d = \frac{Q_0}{K_e \left( \frac{A}{K_a} + \frac{B}{K_e} \right)} = V_d \cdot \text{AUC} = \text{Volume de distribution de l'aire sous la courbe.}$$

$$(E_{19}) \quad V_d = V_1 \cdot \left( cl + \frac{K_{12}}{K_{21}} \right)$$

Le Vd extrapolé donné par (E<sub>17</sub>) présente le désavantage de surestimer celui-ci. En effet, l'origine B n'est qu'une valeur sur les données de la phase terminale. Le Vd<sub>SS</sub> (à l'état d'équilibre) sous-estime au contraire le Vd puisque le calcul ne tient compte que de la combinaison à l'état d'équilibre.

Le Vd. (AUC) (E<sub>18</sub>) est le plus utilisé ; il utilise le calcul de l'aire sous la courbe (AUC<sub>0</sub><sup>∞</sup>)

II<sub>6-2-2</sub> : - Administration par voie intramusculaire

Lorsqu'un médicament est administré par la voie intramusculaire (IM) la quantité de médicament présente dans l'organisme dépend de deux phénomènes :

.../...

- la résorption
- l'élimination.

Ceci est décrit par l'équation (E<sub>20</sub>).

$$\frac{dQ}{dt} = K_a \cdot Q_a - K_e Q \quad (E_{20})$$

K<sub>a</sub> = Constante apparente d'absorption.

Q<sub>a</sub> = Quantité de substance au site d'absorption.

L'intégration de (E<sub>20</sub>) donne :

$$C = \frac{K_a \cdot F \cdot Q_0 \cdot (e^{-K_e t} - e^{-K_a t})}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \quad (E_{21})$$

F = Biodisponibilité absolue.

Dans la plupart des cas, K<sub>a</sub> est très supérieure à K<sub>e</sub>, si bien que au bout d'un certain temps, le terme e<sup>-K<sub>e</sub>t</sup> devient négligeable devant e<sup>-K<sub>a</sub>t</sup> si bien que :

$$C = \frac{K_a \cdot F \cdot Q_0 \cdot e^{-K_a t}}{V_d (K_a - K_e)} = (E_{22})$$

exprimée en unité logarithmique (E<sub>22</sub>) donne :

$$\text{Log } C = \text{Log } \frac{K_a \cdot F \cdot Q_0}{V_d (K_a - K_e)} - \frac{K_a t}{2,303} \quad (E_{23})$$

Le calcul de K<sub>e</sub> est effectué par régression à partir des données plasmatiques de la phase terminale de la courbe suivante :

.../...

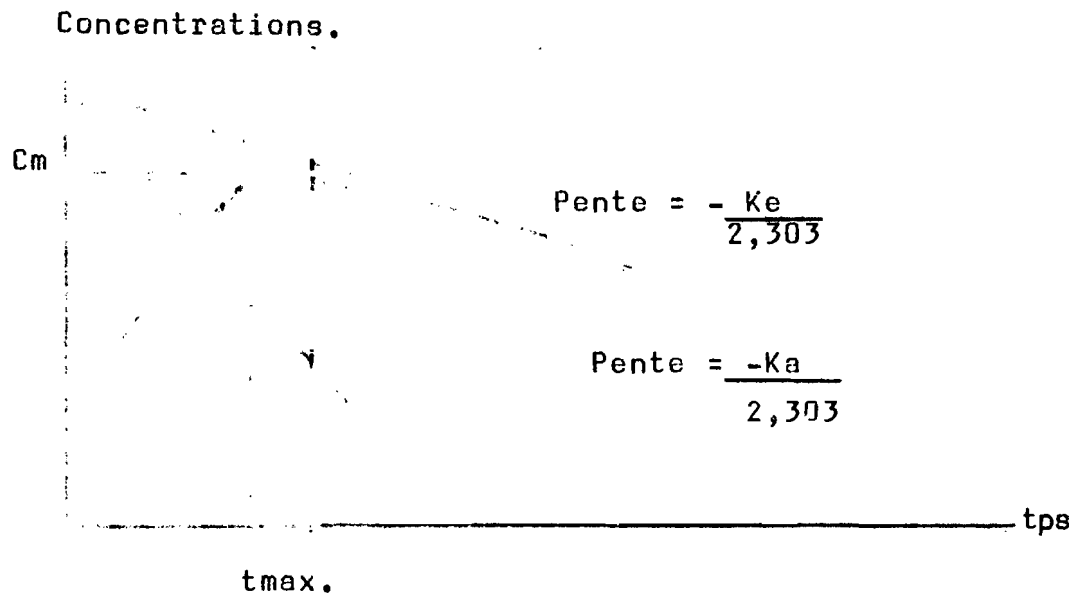


Figure (9) : Modèle cinétique par voie intramusculaire.

L'équation de la fonction est :

$$C = \frac{Be^{-Ket} - De^{-Kat}}{Ka - Ke}$$

$Be^{-Ket}$  est la phase d'élimination.

$Be^{-Kat}$  est la phase d'absorption.

On calcule ensuite  $Ka$  par la méthode des résiduelles c'est-à-dire que l'on soustrait les concentrations obtenues en pratique (expérimentalement) à celles correspondant aux mêmes temps de la droite théorique d'élimination, dont la pente est :  $\frac{Ke}{2,303}$  et l'origine  $\frac{\text{Log. } KaF \cdot Q_0}{Vd(Ka - Ke)}$

La pente de la nouvelle droite obtenue par régression des valeurs résiduelles est égale à  $\frac{Ka}{2,303}$

.../...

Sur la figure on voit que la courbe passe par un maximum. La concentration maximale atteinte est la  $C_m$  ; le temps correspondant à ce point est le  $t_{max}$ . En thérapeutique ces deux données sont primordiales puisqu'elles permettent d'apprécier l'importance du pic plasmatique et le temps nécessaire à son obtention.

II<sub>7</sub> : La méthode de calcul de l'aire sous la courbe après ajustement de la courbe.

- Dans le cas d'une administration intraveineuse, dans un système monocompartimental, nous pouvons calculer L'AUC selon :

$$AUC_0^{\infty} = \frac{C_0}{K_e} \quad (E_{25})$$

$C_0$  = Origine extrapolée.

$K_e$  = Constante globale d'élimination.

- Dans le cas d'un modèle à deux compartiments après administration intraveineuse nous avons une équation :

$$AUC_0^{\infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad (E_{26})$$

- Dans le cas d'une administration intramusculaire avec une phase d'élimination monophasique nous avons :

$$AUC_0^{\infty} = \frac{B}{\beta} - \frac{\Delta}{\gamma} \quad (E_{27})$$

.../...



mais si la phase d'élimination est un phénomène biphasique nous avons :

$$AUC_0^{\infty} = \frac{A}{k} + \frac{B}{k} - \frac{C}{k} \quad (E_{28}).$$

Où  $\gamma$  est l'origine extrapolée de la phase de résorption et  $k$  la constante de résorption.

Il existe également une relation entre cette aire sous la courbe et la dose du médicament administré.

$$AUC_0^{\infty} (IV) = \frac{\text{dose IV}}{K \cdot Vd} \quad (E_{19}).$$

ou bien dans le cas général :

$$AUC_0^{\infty} = \frac{1}{cl} \times \text{dose} \quad (E_{30}).$$

L'obtention de tous ces paramètres est facilitée aujourd'hui par l'existence de programmes informatisés (voir 2ème partie et annexes).

### CONCLUSION

Quelques points essentiels sont à retenir dans l'interprétation des données pharmacocinétiques. Pour la variabilité individuelle, les données présentées ne sont souvent que des moyennes calculées sur un échantillon de sujet. Un sujet peut évidemment réagir de manière totalement différente au sujet moyen.

Les études pharmacocinétiques sont réalisées le

.../...

plus souvent sur des sujets sains adultes. Il faut savoir que l'âge, la pathologie, les états d'insuffisance rénale et/ou hépatique peuvent modifier très sensiblement toute la pharmacocinétique du médicament. Cependant quelques études cinétiques peuvent être réalisées pour des substances importantes sur des sujets âgés ou pathologiques. La pharmacocinétique et les études de biodisponibilité de médicament sont donc d'une importance capitale pour la détermination d'un schéma posologique correct, pour les produits vétérinaires et de leur résidu dans les denrées d'origine animale.

CHAPITRE III : NOTIONS DE RESIDU DE MEDICAMENTS A USAGE  
 =====

VETERINAIRE  
 =====

III<sub>1</sub> : Définition

On entend par résidus, dans le domaine de la pharmacie vétérinaire, les quantités de tout médicament et de ses métabolites qui subsistent dans la viande ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament a été administré aux doses normales d'emploi.

La présence de résidus de médicament dans les denrées alimentaires d'origine animale pose un problème de santé publique.

Il est donc nécessaire d'évaluer le risque que présentent tous ces produits pour le consommateur (44) (45) (49).

III<sub>2</sub> : Risques

Les risques que peuvent faire courir à la santé, les résidus présents dans les produits alimentaires, peuvent être répartis en trois catégories principales suivant qu'ils sont de type toxicologique, microbiologique et immunopathologique (8).

III<sup>^</sup> III<sub>2-1</sub> : Aspects toxicologiques

Qu'il s'agisse de médicaments, de

.../...

de pesticides ou d'autres types de substances, les principes généraux de l'évaluation toxicologique des résidus sont pratiquement identiques. En conséquence, les méthodes mises au point dans d'autres domaines pour déterminer les doses journalières (DJA) sont également applicables pour évaluer l'innocuité des résidus de médicaments à usage vétérinaire.

### III<sub>2-2</sub> : Aspect microbiologique

Dans un nombre croissant de cas, des médicaments précédemment efficaces cessent brusquement de répondre aux espérances justifiées par l'expérience clinique antérieure. La raison de ces échecs dont on connaît le mécanisme moléculaire est l'acquisition d'une résistance par les bactéries pathogènes. La résistance des micro-organismes pathogènes aux agents antimicrobiens est l'un des principaux problèmes à résoudre en pharmacothérapie contemporaine.

### III<sub>2-3</sub> : Aspects immunologiques

Les résidus de médicaments à usage vétérinaire peuvent avoir des effets nocifs sur la santé humaine par des mécanismes immunitaires. Par exemple les pénicillines sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques en clinique vétérinaire comme en clinique humaine. Parmi les divers types de réactions d'hypersensibilité aux médicaments qui ont été observées chez les individus sensibilisés, seule l'anaphylaxie n'a pu être rapportée à

.../...

la présence de résidus de médicaments à usage vétérinaire dans les produits de consommation d'origine animale.

Afin d'éliminer ces risques, le législateur français a introduit à l'article L 617-2 de la Loi sur la pharmacie vétérinaire du 29 Mai 1975 ce que l'on appelle le temps d'attente. Il faut entendre par là le délai à observer entre l'administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'utilisation des denrées alimentaires provenant de cet animal, pour garantir que ces denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur (35).

C'est ainsi qu'une méthodologie d'évaluation de la toxicité des résidus a été élaborée depuis 1955 par les pays européens, et est en perpétuelle évolution.

### III<sub>3</sub> : Méthodologie d'évaluation de la toxicité des résidus

Les résidus représentent à un instant donné les quantités de substances médicamenteuses et de leurs métabolites encore présents dans l'organisme. La connaissance au plan qualitatif et quantitatif des voies et des modes d'absorption, de la répartition et de la rétention dans les différents tissus des biotransformations subies, de voies et formes d'élimination est donc très importante.

Cette information n'est pas facile à saisir et

.../...

les techniques auxquelles il est fait appel sont nombreuses et variées. Cependant, il est possible de les classer en deux groupes : les techniques analytiques non radioisotopiques et les techniques radioisotopiques (2) (22) (41) (49).

- techniques analytiques non-radioisotopiques

Elles ont pour but d'isoler, à partir de liquides biologiques ou de tissus, le médicament ou ses métabolites, de les identifier, de les doser de manière à faire une étude cinétique aussi complète que possible. Les difficultés rencontrées résident dans l'extraction et l'obtention de substances suffisamment pures permettant une identification et un dosage.

- techniques radioisotopiques

Ces techniques donnent une possibilité, en médecine et en biologie, de suivre la dynamique de nombreux métabolismes. Ces dernières années, les techniques ont fait de très grands progrès.

D'autre part, les effets toxiques sont appréciés sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles se rapportant aux organes excréteurs.

L'évaluation toxicologique des résidus a pour point de départ la dose sans effet sur l'animal d'expérien-

ce (DSE), c'est-à-dire de la dose de substance qui, administrée régulièrement per os pendant un temps suffisamment long, n'entraîne chez l'animal d'expérience aucune anomalie. Cette (DSE) permet de définir pour l'homme la dose journalière admissible ou (DJA) et de calculer ainsi la quantité de substance pouvant être ingérée journalièrement par un consommateur et n'entraînant chez lui l'apparition d'aucun trouble. Cette notion a été définie en 1973 par le Comité Mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires de la façon suivante :

III<sub>3-1</sub> : Définition et calcul de la DJA.

La DJA pour l'homme, exprimée en fonction du poids corporel, est la quantité d'un résidu alimentaire qui peut être ingérée quotidiennement dans le régime, même pendant toute une vie, sans entraîner de risque. Elle s'exprime en mg par Kg de poids corporel et par jour (mg/Kg/j). Elle tient compte des propriétés biologiques du principe résiduel.

- Si le produit n'est ni tératogène ni allergisant, ni cancérigène la DJA s'obtient en appliquant un coefficient de sécurité de 100 à la dose sans effet la plus basse obtenue lors des études de toxicité par administration répétée.

.../...

DJA (mg/Kg/j) <u>Dose sans effet par admin. réitérée</u> 100
---

- Si le produit est tératogène ou embryolétal :  
on peut expérimentalement obtenir une dose sans effet embryotoxique sur les espèces animales et extrapoler ces résultats à l'homme en utilisant un coefficient de sécurité de 1000.

DJA Dose sans effet embryotoxique (mg/Kg/j).  
1000

DJA Dose sans effet par admin. réitérée(mg/k/j)  
100

- Si le produit est allergisant la détermination d'une dose sans effet allergisante est très difficile, puisque les phénomènes immunopathologiques n'apparaissent qu'au dessus d'une dose seuil variable selon les individus. Cependant les observations cliniques et épidémiologiques disponibles montrent que les réactions d'intolérance ne sont pas très graves : urticaire - oedeme de Quincke.

- Si le produit est carcinogène : c'est le cas le plus défavorable et le plus difficile, mais la plupart des nouveaux produits pour lesquels les études de mutagénèse font prévoir une action carcinogène ne sont pas développés dans l'industrie, exceptés les médicaments antimitotiques.

.../...



En résumé de cette première partie, nous pouvons retenir que la sulfadimidine, anti-bactérien de synthèse à large spectre connaît de nombreuses utilisations en médecine vétérinaire.

Les différences parfois significatives entre les posologies de la sulfadimidine d'un climat à un autre et sa présence dans les aliments d'origine animale font qu'il serait utile de suivre sa pharmacocinétique dans les conditions de l'élevage de la plupart de nos pays tropicaux ; afin d'apprécier son absorption, sa distribution, ses biotransformations et son élimination et de mettre à la disposition des vétérinaires des paramètres cinétiques qui leur permettront d'estimer une posologie adéquate.

II E M E   P A R T I E  
=====

E T U D E   E X P É R I M E N T A L E  
=====

.....  
\_\_\_\_\_

La deuxième partie de notre travail, purement expérimentale, comprendra trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous indiquerons le matériel dont nous avons fait usage au cours de nos expériences.
- Dans le deuxième chapitre, nous présenterons la méthode employée.
- Dans le troisième chapitre, nous donnerons les résultats obtenus en même temps que nous les discuterons pour en dégager les conclusions nécessaires.

Ce travail a été réalisé au Département de Pharmacie toxicologie de L'E.I.S.M.V.

=====

CHAPITRE I : MATERIEL D'ETUDE  
=====

I<sub>1</sub> : L'antibactérien

Dans nos expériences nous avons utilisé la solution injectable de sulfadimérazine S33 RIGAUX du lot 6002 08 89 dont la composition est la suivante :

- Sulfadimidine ..... 30,6 g.
- Parahydroxybenzoate de méthyle..... 0,1 g.
- Parahydroxybenzoate de propyle..... 0,05 g
- Excipient q s p ..... 100 m

C'est une spécialité de RIGAUX GALENA présentée en flacon de 500 ml et qui est proposée à la dose de 3 à 5 ml/10 Kg. Cette posologie est déterminée certainement en fonction du climat et des résultats d'études pharmacocinétiques conduites sur des bovins européens.

Les voies d'administration préconisées par RIGAUX GALENA sont les suivantes : l'intramusculaire, l'intraveineuse, la sous-cutanée, l'intrapéritonéale et la per os.

I<sub>2</sub> : Matériel de laboratoire

Dans le matériel de laboratoire nous avons les objets de verreries, les appareils et les divers.

.../...

I<sub>2-1</sub> : Les objets de verrerie

- Pipettes graduées

Ce sont des tubes de verre de diamètre intérieur étroit pour que chaque graduation soit espacée ; leur extrémité est étirée. Nous avons utilisé des pipettes de 1, 2, 5 et 10 ml.

- Tubes à essai

Ils se mesurent en mm. Par exemple 80 mm X 8 mm. Le premier chiffre indique la longueur du tube, le deuxième étant son diamètre extérieur. La paroi du tube doit être transparente, dépourvue de stries longitudinales et de bulles d'air, son fond est résistant sans inégalité d'épaisseur.

- Tubes à hémolyse

De forme semblable aux tubes à essai mais de dimensions plus petites ; ils présentent les mêmes caractéristiques que ces derniers.

I<sub>2-2</sub> : Les appareils

- La centrifugeuse

Elle permet d'obtenir rapidement par la force centrifuge, la séparation des particules solides contenues dans un liquide, elle est utilisée pour obte-

.../...

nir du plasma.

- balance de précision

Elle nous a permis de peser avec précision la poudre de sulfadimidine pour la préparation de la solution mère. Elle porte la marque Sartorius du type 2432, le poids maximum est de 200 g.

- le spectrophotomètre

C'est un appareil qui permet la lecture et l'enregistrement des densités optiques en fonction de la concentration des solutions introduites. Pour cela on utilise des cuves colorimétriques dans lesquels on verse la solution. C'est un spectrophotomètre BECKMAN D.U.G. qui affiche des longueurs d'ondes allant de 190 à 900 nm.

I<sub>2-3</sub> : Divers

- Pipetman

C'est une pipette à déplacement d'air. Il a été utilisé dans le dosage pour prélever des volumes précis de liquide de marque GILSON.

- Cônes à pipeter

Ce sont des cônes en plastique qu'on place à l'extrémité du Pipetman. Ces cônes pénètrent dans le liquide à analyser pour prendre la quantité indiquée par le pipetman.

.../...

- Les portoirs

Ils sont destinés à porter les tubes à essai et les tubes à hémolyse.

I<sub>3</sub> : Les animaux

Nos expériences ont été faites sur deux espèces différentes.: les ovins et les bovins.

I<sub>3-1</sub> : Les ovins

Les animaux d'expérience sont des ovins qui se trouvent à L'E.I.S.M.V. Ce sont des moutons de race peulh-peulh.

I<sub>3-1-1</sub> : Caractéristiques de ces moutons

I<sub>3-1-1-1</sub> - Race peulh-peulh

Selon DOUTRES-SOULÉ c'est un mouton eumétrique convexiligne et longiligne de taille moyenne (0,65 à 0,75 cm).

Le peulh-peulh à une tête forte, tandis que celle de la brebis est fine. Les cornes sont très développées chez le mâle et sont portées horizontalement. Le poids de ces animaux varie de 30 à 50 kg. Les pendeloques sont inconstantes.

.../...

<sup>I</sup>3-1-1-2 Poids des animaux

Le poids est un facteur prépondérant dans la détermination de la posologie. La pesée a été faite individuellement et de façon précise. On note une moyenne de 29,2 kg.

<sup>I</sup>3-1-1-3 Identification

Pour identifier les animaux, nous avons utilisé la méthode de marquage par la mise de boucles portant des numéros aux oreilles. Par la suite, pour marquer les tubes qui serviront au prélèvement nous avons substitué à ces numéros des lettres A, B, C, D, E, F.

Numéros des animaux	Désignation	Poids en Kg
05	A	23,200
01	B	24,300
02	C	25,800
SN	D	24,200
03	E	32,700
010	F	45

Talbeau (1) : Caractéristiques des animaux d'expérience.



I<sub>3</sub> -1-2 : -Mode d'entretien des animaux

Les animaux sont libres durant la journée et se promènent dans la cour de l'école ; pendant la nuit, ils sont enfermés dans une bergerie en stabulation libre. Durant nos expériences, nous les avons transférés dans une salle pour profiter de l'éclairage, facilitant les prélèvements nocturnes. L'alimentation est constituée essentiellement de paille d'arachide distribuée une fois par jour et de l'eau ad libidum.

I<sub>4</sub> : Bovins

Nous avons choisi la vache laitière gobra pour apprécier en même temps l'élimination du produit dans le lait.

I<sub>4-1</sub> : - Caractéristiques

I<sub>4-1-1</sub> : Race Gobra (19)

La race gobra de variété peulh est un animal de grand format : 1,35 m à 1,40 m au garrot, son poids adulte varie de 350 à 450 kg pour le mâle et 250 à 350 kg pour la femelle. Il est subconvexiligne, longiligne et hypermétrique.

I<sub>4-1-2</sub> : - Poids des animaux

Comme pour les moutons

le poids joue un rôle déterminant dans la détermination de la posologie. La pesée a été faite individuellement et nous avons obtenu un poids moyen de 219,16 kg.

I<sub>4-1-3</sub> : - Identification

idem que chez les moutons.

Numéros des animaux	Désignation	Poids en Kg
120	A	165
139	B	255
7297	C	305
124	D	155
7529	E	295
158	F	140

Tableau (2) : Caractéristiques des vaches Gobra.

I<sub>4-2</sub> : Mode d'entretien

Notre expérimentation a été faite

.../...

dans la ferme de Sangalkham. Cette ferme est située à 9 km de Rufisque, couvrant la zone des Niayes sur 500 hectares. Son climat Sahelo-soudanien à influence côtière avec des températures variant entre 10° et 30° fait de cette région une zone favorable à la production laitière.

L'alimentation est à base de Raval dont la composition est la suivante :

- Son de blé .....	18 %
- Coque d'arachide .....	25 %
- Grains de coton .....	35 %
- Melasse .....	20 %
- CMV ou sel .....	2 %

Les animaux sont en stabulation libre dans des enclos le soir et la journée ils sont conduits au pâturage.

#### I<sub>4-3</sub> : Problème de la contension

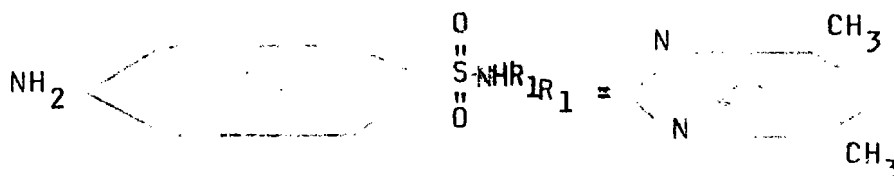
Nous avons eu à travailler avec des vaches Gobra qui sont nées au pâturage et qui ne sont jamais entrés en contact avec l'homme et la corde. Quand elles ont été transférées dans la ferme de Sanghalkam à l'âge de 2 ans, nous avons été les premiers à les utiliser pour des expérimentations. Cela explique les difficultés que nous avons rencontrées lors de la contension.

.../...

CHAPITRE II : LA METHODE D'ETUDE  
=====

I<sub>1</sub> : Caractérisation du produit utilisé

La sulfadimidine de référence est celle obtenue à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (Service de Pharmacie Toxicologie). Avant de tracer la courbe d'étalonnage, nous avons caractérisé le sel alcalin par son spectre. En effet en solution alcoolique, les sulfamides présentent un spectre d'absorption dérivant de celui du benzène, et modifié spécifiquement par le groupement R<sub>1</sub> qui influence la délocalisation des électrons du cycle. Le spectre obtenu présente de nombreuses bandes d'absorptions. La sulfadimidine présente une absorption maximale à 242 nm.



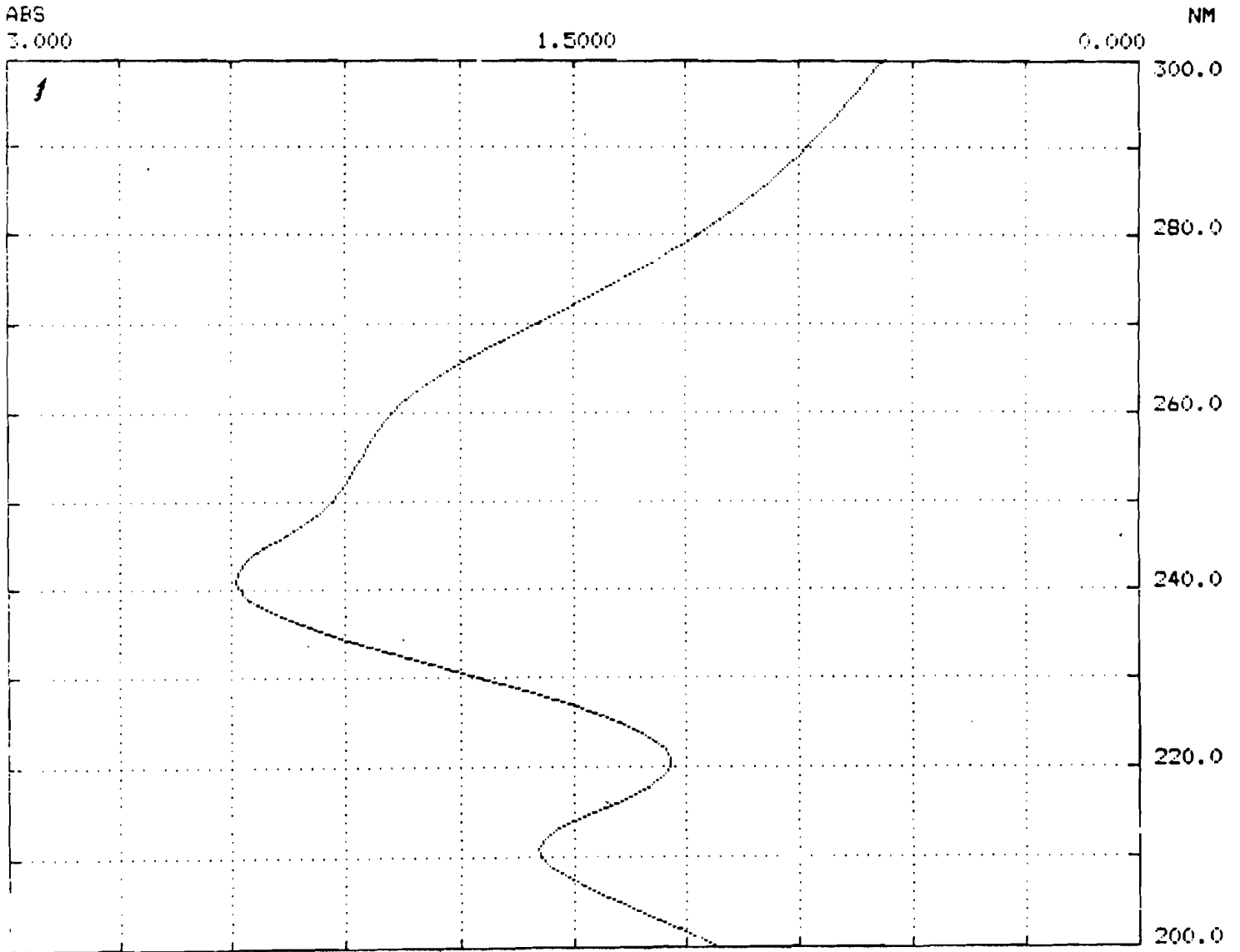
Structure de la sulfadimidine.

Le spectre obtenu est identique au spectre spécifique de la sulfadimidine.

.../...

BECKMAN DU-6 SPECTROPHOTOMETER

ABSORBANCE



SCAN SPEED: 300 NM/MIN

SOURCES: UV

SLIT: 300 ÷ 200 NM

DATE: 12 June 1981

OPERATOR: \_\_\_\_\_

SAMPLE: Sulfadiazine

REFERENCE: \_\_\_\_\_

COMMENTS:

Figure 10: Spectre de la sulfadiazine en solution alcoolique

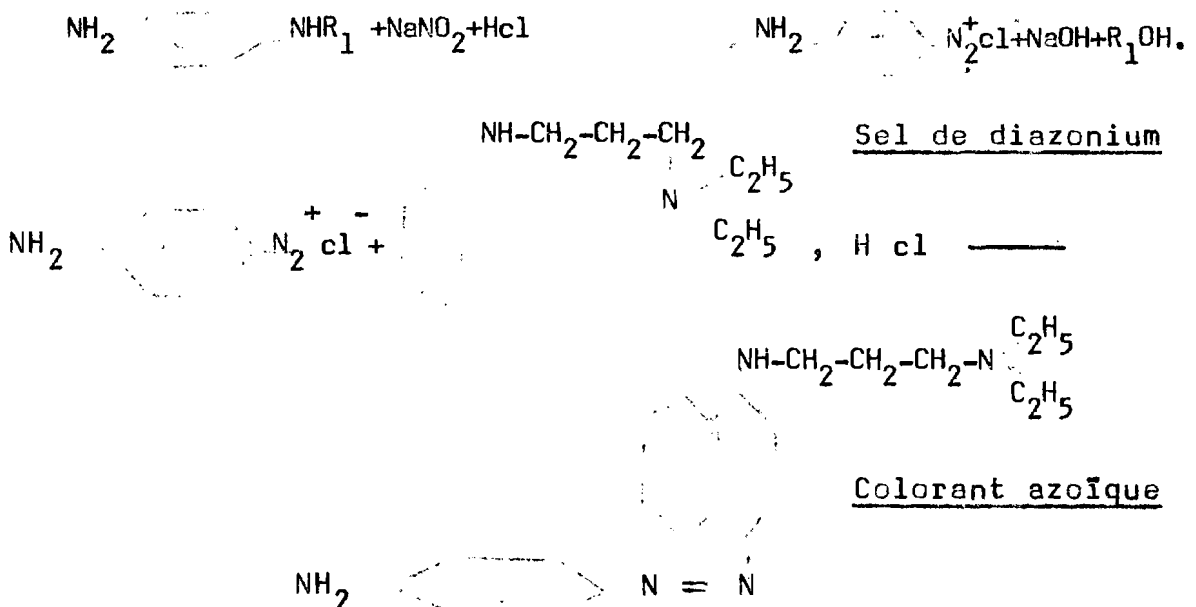
II<sub>2</sub> : Principe de dosage de la sulfadimidine  
(SDM).

Nous avons utilisé la méthode de BRATTON et MARSHALL (15) pour le dosage de la sulfadimidine dans le sang. C'est une méthode qui permet le dosage de la SDM libre non acétylée.

II<sub>2-1</sub> : - Principe de la méthode

Le dosage de la SDM dans le plasma est effectuée par colorimétrie.; la fonction aminée aromatique (primaire) est diazotée par le nitrite de sodium en milieu acide ; le sel de diazonium formé subit ensuite une réaction de copulation avec une autre molécule aromatique (le chlorhydrate de naphtyldiéthyl propylènediamine) pour fommer un colorant azoïque. L'intensité de la coloration est appréciée par photolorimètrie.

Réactions chimiques



L'ancienne méthode qui avait été jusqu'alors utilisée préconisait l'emploi du N,N diméthyl - 1 - naphthylamine (diméthyl : naphthylamine) comme réactif de copulation avec le sulfamide diazoté. Cependant, elle ne donnait pas des résultats entièrement satisfaisants si on tient compte de la nécessité d'utiliser un catalyseur pour obtenir rapidement la coloration azoïque dans les solutions diluées, le besoin d'utiliser une quantité excessive de réactif, et la nécessité d'utiliser une certaine quantité d'alcool pour maintenir la coloration azoïque. C'est pourquoi, selon BRATTON (15), le réactif idéal de copulation pour la détermination des sulfamides devrait faire preuve de sa rapidité dans la réaction de copulation, de sa sensibilité, de sa pureté et de sa reproductibilité.

C'est alors qu'un certain nombre de réactifs ont été expérimentés et parmi eux le N (1 naphthyl) éthylenediamine dihydrochloride répondait le plus aux critères précités et c'est celui que nous avons utilisé.

#### II<sub>2-2</sub> : Réactifs

- Sulfadimidine
- Solution aqueuse de nitrite de Na à 0,1 p100
- Solution aqueuse de sulfamate d'ammonium à 0,5 p100
- Solution aqueuse de N<sup>1</sup>naphthyl-

.../...

éthylène diamine dihydrochloride.

- Solution mère de sulfadimidine (1mg/ml) (SM).
- Solution intermédiaire (SI) (0,1 mg/ml).
- Solution fille (SF) (0,01 mg/ml).
- du plasma normal.
- du plasma x.
- acide trichloracétique à 15 p100.

### II<sub>3</sub> : Courbe d'étalonnage

La courbe d'étalonnage ou courbe de référence est obtenue à partir des concentrations des tubes étalon et de leur densité optique ; nous permettant ainsi d'écrire l'équation de la droite de régression :

$$Y = ax + b$$

#### II<sub>3-1</sub> : Les concentrations des tubes étalon

Pour le tracé de la courbe qui nous servira de référence, nous disposons de cinq (5) tubes numérotés de 1 à 5, du plasma normal ne contenant pas de sulfadimidine (SDM), une solution fille (SF) à 0,01 mg/ml, une solution intermédiaire (SI) à 0,1 mg/ml, de l'eau

.../...



distillée et d'une solution d'acide trichloracétique à 15 p100. La répartition de cet ensemble est la suivante :

II<sub>3-1-1</sub> : Tableaux de dilution

Lorsque la quantité de sulfadimidine (SDM) est apportée par la solution fille à 0,01 mg/ml, nous avons le tableau (A) ; lorsqu'elle est apportée par la SI à 0,1 mg/ml, nous avons le tableau (B).

Quantités en ml.	Tube témoin T	Tubes étalon				
		1	2	3	4	5
Plasma normal	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
SF (0,01 mg/ml)	0	0,5	1	1,5	2	2,5
eau distillée	7,5	7	6,5	6	5,5	5
Acide trichloro- cétique 15 p100	2	2	2	2	2	2

Tableau (3) : Tableau de dilution (4).

Quantité en ml	Tube témoin T	Tubes étalon				
		1	2	3	4	5
Plasma normal	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
SI (0,1 mg/ml)	0	0,5	1	1,5	2	2,5
eau distillée	7,5	7	6,5	6	5,5	5
Acide trichloro- cétique 15 p100	2	2	2	2	2	2

Tableau (4) : Tableau de dilution (2).

II<sub>3-1-2</sub> : Calcul des concentrations des tubes étalon

La quantité de SDM présente dans les tubes étalon est apportée par les solutions fille ou intermédiaire qui ont une concentration et un volume connus. Le calcul de la concentration de chaque tube étalon est réalisable grâce à l'équation suivante :

$$C_{SF} \cdot V_{SF} = C_{T_1} \cdot V_{T_1}$$

$$\Rightarrow \frac{C_{T_1} \cdot V_{T_1}}{V_{T_1}} = C_{SF} \cdot V_{SF}$$

.../...

- $C_{SF}$  = Concentration de SDM dans la solution fille,  
 $C_{T1}$  = Concentration de SDM dans le tube 1.  
 $V_{SF}$  = Volume de la solution fille dans le tube étalon.  
 $V_{T1}$  = Volume du Tube 1.

Nous obtenons ainsi une concentration exprimée en mg/ml. Or, la concentration doit être exprimée en mg/l ; il nous suffira alors de convertir les ml en litre. Les résultats sont donnés dans les tableaux (5) et (6).

Numéros du tube	T	1	2	3	4	5
Concentration mg/l.	0	0,5	1	1,5	2	2,5

Tableau (5) : Concentration des tubes étalon contenant la SI.

Numéros du tube	T	1	2	3	4	5
Concentrations mg/l.	0	5	10	15	20	25

Tableau (6) : Concentration des tubes étalon contenant la SF.

.../...

II<sub>3-2</sub> : Le tracé des courbes d'étalonnage

Après le calcul des concentrations des tubes étalon nous avons déterminé la densité optique de chaque tube au spectrophotomètre.

II<sub>3-2-1</sub> : Manipulation

II<sub>3-2-1-1</sub> : - Prépara-  
tion de la solu-  
tion mère

Dans notre laboratoire nous disposons de la poudre de sulfadimidine sodique ; or, dans l'organisme on dose la SDM acide. C'est pourquoi, dans la préparation de la solution mère concentrée à 1 mg/ml, nous avons tenu compte de la différence des PM entre les deux molécules de SDM et avons pesé une quantité de SDM sodique équivalente à la quantité de SDM acide qui donnerait une concentration de 1mg/ml.

.../...

Il faut 0,1 g de sulfadimidine acide pour obtenir une concentration de 1mg/ml ; combien de grammes de SDM sodique faut-il pour obtenir la même concentration ?

L'égalité des rapports : poids sur poids moléculaire (PM) permet de déduire la quantité de sulfadimidine sodique à peser grâce à la relation mathématique suivante :

$$\frac{Pds(s)}{PM(s)} = \frac{Pds(a)}{PM(a)}$$

$$Pds(s) \cdot PM(a) = Pds(a) \cdot PM(s).$$

$$Pds(s) = \frac{Pds(a) \cdot PM(s)}{PM(a)}$$

$$Pds(s) \text{ Poids SDM sodique} = x$$

$$Pds(a) = \text{Poids SDM acide} = 0,1 \text{ g}$$

$$PM(s) = \text{Poids moléculaire SDM sodique} = 300$$

$$PM(a) = \text{Poids moléculaire SDM acide} = 278.$$

$$x = \frac{300 \cdot 0,1}{278} = 0,10790 \text{ g} = 107,90 \text{ mg.}$$

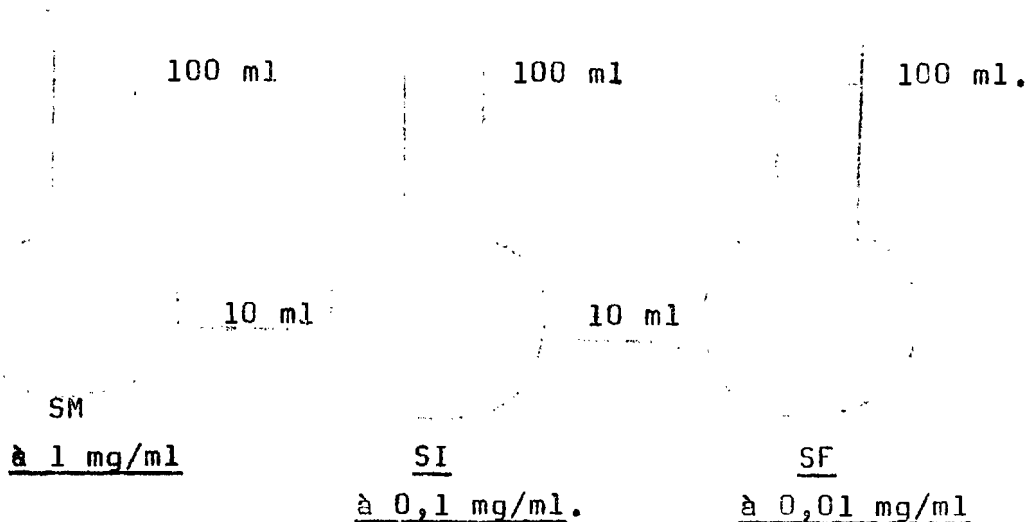
Nous avons donc pesé 107,90 mg de la poudre cristalline de SDM sodique que nous avons mis dans une fiole contenant 100 ml d'eau distillée pour obtenir la solution de sulfadimidine mère à 1 mg/ml.

.../...

II<sub>3-2-1-2</sub> : - Préparation  
des solutions  
fille et inter-  
médiaire

A partir de cette solution mère nous avons préparé la solution fille et la solution intermédiaire de la façon suivante :

Nous avons pipeté 10 ml de la SM que nous avons complété à 100 ml avec l'eau distillée dans une fiole jaugée pour obtenir une solution intermédiaire à 0,1 mg/ml. Ensuite nous avons pipeté 10 ml de la solution intermédiaire complétée à 100 ml dans une fiole jaugée avec de l'eau distillée pour obtenir une solution fille à 0,01 mg/ml.



II<sub>3-1-1-3</sub> : Préparation des tubes  
étalon

Voir tableaux (3) et (4)

.../...

II<sub>3-2-1-4</sub> : Détermination des densités optiques

Ces tubes étalon préparés dans les tableaux (3) et (4) vont être centrifugés à 3000 tours par minute pendant 15 minutes. Ensuite on prélève 2,5 ml du surnageant de chaque tube que l'on met dans des tubes à hémolyse et on ajoute :

- 0,5 ml solution de nitrite de sodium à 0,1 p100. on attend 3 minutes.
- 0,5 ml de sulfamate d'ammonium à 0,5 p100, on attend 2 minutes.
- 0,5 ml de naphthylethylène diamine dihydrochloride à 0,1 p100.

Nous obtenons ainsi une coloration rose persistante dans les différents tubes à hémolyse. Ces solutions seront ensuite lues au spectrophotomètre pour déterminer leur densité optique qui sont :

Concentrations mg/ml.	0,5	1	1,5	2	2,5
Densité optique	0,054	0,115	0,176	0,224	0,279

Tableau (7) : Lecture à 545 nm pour la solution fille

Concentrations mg/ml.	5	10	15	20	25
Densité optique	0,543	1,053	1,568	2,022	2,493

Tableau (8) : Lecture à 545 nm pour la solution intermédiaire

Concentrations mg/ml.	0,5	1	1,5	2	2,5
Densité optique	0,054	0,094	0,141	0,173	0,221

Tableau (8) : Lecture à 525 nm pour la solution fille.

Concentrations mg/ml.	5	10	15	20	25
Densité optique	0,470	0,915	1,404	1,892	2,380

Tableau (10) : Lecture à 525 nm pour la solution intermédiaire.

.../...



Pour le tracé de nos courbes d'étalonnage, nous avons choisi les valeurs des densités lues à 545 nm. En effet ces dernières sont supérieures à celles obtenues à 525 nm.

II<sub>3-2-1-5</sub> : Tracé des courbes d'étalonnage

Sur papier millimétré nous avons tracé les droites de régressions correspondant à  $Y_F$  et  $Y_I$  (figure 11-12).

$Y_F$  = équation avec la solution fille.

$Y_I$  = équation avec la solution intermédiaire.

II<sub>3-2-1-5-1</sub> : Détermination des équations

$$- Y_F = a x_F + b \quad \text{avec} \quad a = 0,112.$$

$$b = 0,002.$$

Pour  $N = 5$  points le coefficient de corrélation

$$r = 1.$$

N.B. : Les calculs statistiques ont été effectués à l'aide de la machine CANON -Scientific Statistical calculator F. 73 p.

II-<sub>3-2-1-5-2</sub> : Choix d'une équation

Avec ces équations nous avons déterminé les concentrations  $X$  des tubes échantillons en fonction de leur densité optique et en tenant compte du facteur de dilution ( $d$ ).

.../...

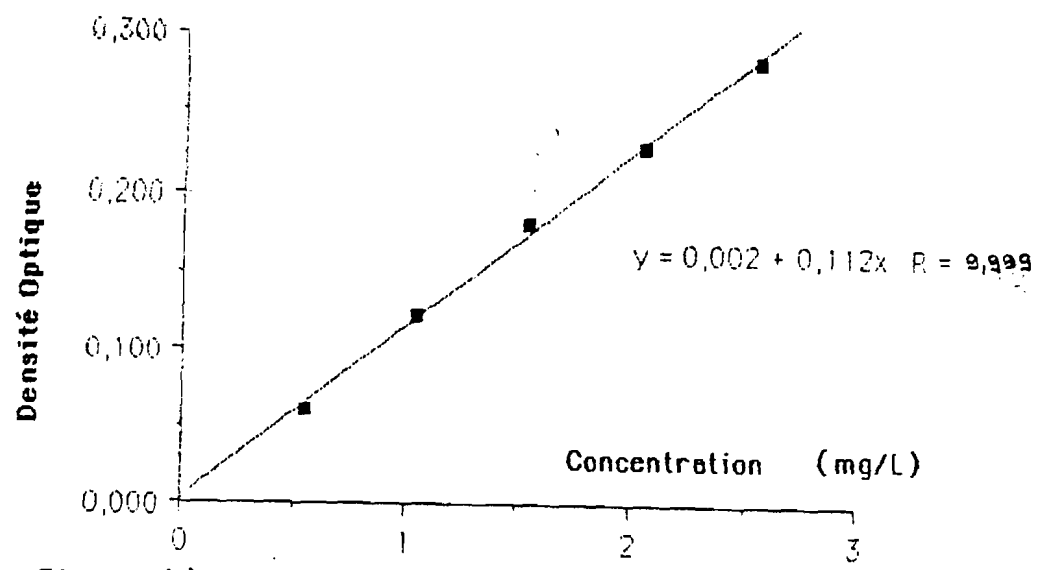


Figure 11 : Droite d'étalonnage entre 0.50 et 2.5 mg/l

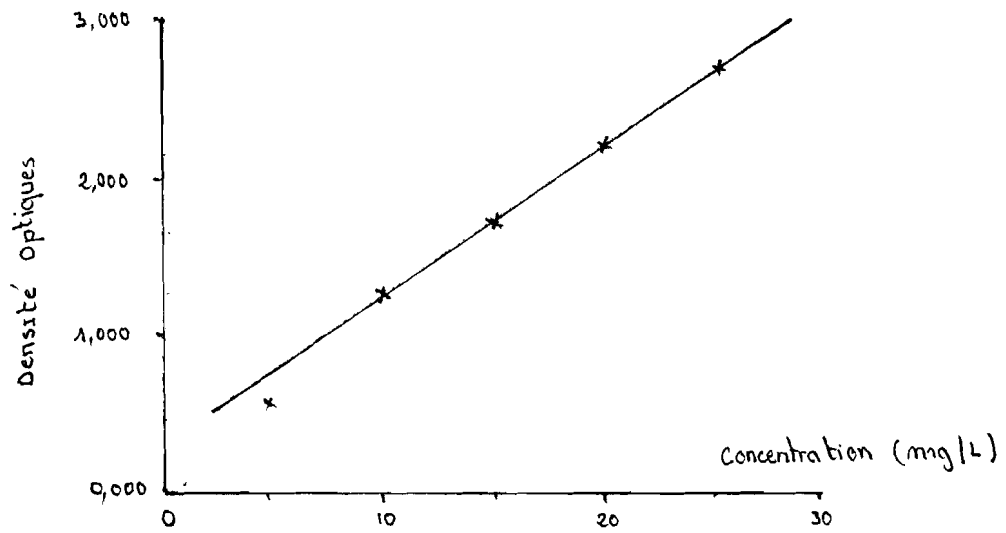


Figure 12 : Droite d'étalonnage entre 5 et 25 mg/L

$$d = \frac{\text{Volume de plasma ou de lait dans le tube échantillon}}{\text{Volume du tube échantillon}}$$

$$\text{Pour le plasma : } d = \frac{0,5}{10} = \frac{1}{20}$$

$$\text{Pour le lait : } d = \frac{2}{10} = \frac{1}{5}$$

Si la densité optique lue au spectrophotomètre d'un tube d'échantillon est comprise entre 0,054 et 0,279 on utilisera l'équation suivante pour déterminer sa concentration :

$$Y_F = 0,112 x + 0,002.$$

Si elle est comprise entre 0,543 et 2,493 on utilisera l'équation :

$$Y_I = 0,097 x - 0,075.$$

Si par contre la densité optique est située entre 0,279 et 0,543, on détermine la concentration moyenne des concentrations obtenues avec les deux équations  $Y_F$  et  $Y_I$ .

#### II<sub>4</sub> : Détermination du pourcentage de récupération

Avons-nous dosé la totalité de la sulfamidine libre non acétylé présente dans le plasma ou dans le lait ? Pour répondre à cette question nous avons déterminé le pourcentage de récupération qui est le rapport des concen-

.../...

trations expérimentales et théoriques multiplié par 100.

II<sub>4-1</sub> : Calcul des concentrations théoriques :

II<sub>4-1-1</sub> : La dilution au demi de la solution intermédiaire

Nous préparons 5 tubes

.../...

étalons de la façon suivante :

Quantités en ml.	Tube témoin	Tubes étalon			
		1	2	3	4
Plasma normal	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
SI/2 (0,05mg/ml)	0	2	2	2	2
eau distillée	7,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Acide trichloro- racétique 15 p100	2	2	2	2	2

Tableau (11) : Tableau de dilution pour le calcul des concentrations théoriques.

II<sub>4-1-3</sub> : - Calcul des concentra-  
tions

Nous utilisons l'équa-

tion suivante :

$$C_{T1} \cdot V_{T1} = C_{SI/2} \cdot V_{SI/2}.$$

$$C_{T1} = \frac{C_{SI/2} \cdot V_{SI/2}}{V_{T1}}$$

.../...

$C_{T_1}$  = Concentration du tube 1.

$V_{T_1}$  = Volume du tube 1.

$C_{S1/2}$  = Concentration de la solution au demi.

$V_{S1/2}$  = Volume de la solution au demi.

$$C_{T_1} = C_{T_2} = C_{T_3} = C_{T_4} + \frac{0,05 \times 2}{10} = 0,01 \text{ mg/ml.}$$
$$= 10 \text{ mg/l.}$$

En définitif la concentration théorique est égale à 10 mg/l.

II<sub>4-2</sub> : Calcul des concentrations expérimentales

Ces tubes vont subir le même traitement que ceux du sous-titre : "détermination des densités optiques" du chapitre précédent. Les résultats des densités optiques obtenues après lecture au spectrophotomètre à 545 sont :

Numéros des tubes	1	2	3	4
Densités optiques	1,013	1,007	0,990	0,991

Tableau (12) Densité optique des préparations.

.../...

A partir de ces densités optiques et à l'aide des courbes d'étalonnage nous avons déterminé les concentrations des différents tubes qui sont :

Densité optique	1,013	1,007	0,990	0,991
Concentrations mg/l.	9,92	9,86	9,68	9,69

Tableau (13) : Concentrations expérimentales.

La concentration expérimentale moyenne ( $C_m$ ) de ces 4 tubes est égale à la somme des concentrations divisée par 4.

$$C_m = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^4 C_i$$

$$C_m = 9,78$$

En définitive la concentration expérimentale est égale à 9,78.

#### II<sub>4-3</sub> : Calcul du pourcentage de récupération

Le pourcentage de récupération est égale au rapport des concentrations expérimentales et théori-

.../...



ques multiplié par 100.

$$P_{100} \text{ récupération} = \frac{CE}{CT} \times 100$$
$$= \frac{9,78}{10} \times 100$$

Cela signifie que 97,8 P<sub>100</sub> de la sulfadimidine présente dans le lait ou le plasma a été dosé par notre méthode de dosage.

## II<sub>5</sub> : Administration de la SDM aux animaux

Après la caractérisation du produit utilisé et le tracé de la courbe de référence, nous passons à la phase expérimentale proprement dite.

### II<sub>5-1</sub> : Dose de SDM administrée

Les animaux ont été pesés la veille des prélèvements ; et la détermination des quantités administrées s'est faite en fonction de leur poids respectif. Ainsi la solution de SDM S<sub>33</sub> Rigaux Galena a été administrée aux animaux à la dose de 100 mg/Kg.

### II<sub>5-2</sub> : Voies d'administration

La SDM est une solution injectable en intraveineuse (IV), intramusculaire (IM), en sous-cutanée (S/C) et en intra péritonéale (IP) ; elle est également adm-

.../...

nistrable per os. Nous avons utilisé les voies intraveineuse et intramusculaire. La solution utilisée renferme 30,6 p100 de SDM et les volumes injectés sont les suivants :

Chez les moutons

N° animal	0,5	01	02	SN	03	010
Pds de l'animal (Kg)	23,200	24,500	25,800	24,200	32,700	45
Volume (ml).	7,56	7,98	8,41	7,88	10,66	14,67

Tableau (14) : Volume injecté en fonction du poids.

Chez les vaches laitières

N° animal	120	139	7297	124	7529	158
Pds (Kg)	165	255	305	155	295	140
Volume (ml)	53,79	83,13	99,43	50,53	96,17	45,64

Tableau (15) : Volume injecté en fonction du poids.

II<sub>5-3</sub> : Lieu d'injection

Chez les vaches, nous avons injecté

.../...

dans la veine jugulaire pour l'intraveineuse. Pour l'intramusculaire nous avons réparti la dose en deux endroits : une au niveau des muscles fessiers et l'autre au niveau des muscles de l'encolure.

Chez les moutons l'intraveineuse s'est faite comme chez les vaches, dans la jugulaire, et l'intramusculaire s'est faite uniquement au niveau des muscles de l'encolure.

## II<sub>6</sub> : Prélèvement de sang

### II<sub>6</sub> -1 : Technique de prélèvement

Nous ponctionnons la veine jugulaire à l'aide d'une aiguille stérile et nous récupérons le sang directement dans un tube venoject hépariné pour éviter la coagulation.

Ce sang recueilli est centrifugé à 3000 tours pendant 10 minutes, mettant ainsi à notre disposition du plasma à doser.

### II<sub>6</sub>-2 : Temps des prises de sang

C'est selon un temps bien défini que se font les prélèvements de sang. Et dans le souci de respecter ces intervalles de temps nous avons toujours commencé par le même animal.

Il faut noter qu'un prélèvement au temps  $t_0$  a été

.../...

fait : c'est-à-dire avant l'administration du produit ; ce tube considéré comme témoin nous permet de vérifier l'absence de SDM dans l'organisme de l'animal avant l'injection. Les autres prises ont été faites après l'injection de la SDM aux temps suivants : (Voir Tableau).

Le prélèvement de lait se fait en même temps que le prélèvement de sang chez les vaches laitières.

II<sub>7</sub> : Dosage plasmatique et lacté de la sulfamidine

II<sub>7-1</sub> : Dosage plasmatique

Le sang prélevé chez les animaux est centrifugé à 3000 tours par minute pendant 15 minutes. Le plasma obtenu est utilisé pour préparer les tubes échantillons de la façon suivante :

Quantités (ml)	Tube échantillon A <sub>1</sub>
Plasma	0,5
eau distillée	7,5
Acide trichloracétique (15p100)	2

.../...

animaux	temps (hrs)													
	T <sub>0</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>6</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>12</sub>	T <sub>18</sub>	T <sub>24</sub>	T <sub>30</sub>	
		0,25	0,50	1	2	3	4	6	8	12	18	24	30	
05 = A	A <sub>0</sub>	A <sub>15</sub>	A <sub>30</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>4</sub>	A <sub>6</sub>	A <sub>8</sub>	A <sub>12</sub>	A <sub>18</sub>	A <sub>24</sub>	A <sub>30</sub>	
01 = B	B <sub>0</sub>	B <sub>15</sub>	B <sub>30</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>6</sub>	B <sub>8</sub>	B <sub>12</sub>	B <sub>18</sub>	B <sub>24</sub>	B <sub>30</sub>	
02 = C	C <sub>0</sub>	C <sub>15</sub>	C <sub>30</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>18</sub>	C <sub>24</sub>	C <sub>30</sub>	
5N = D	D <sub>0</sub>	D <sub>15</sub>	D <sub>30</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>6</sub>	D <sub>8</sub>	D <sub>12</sub>	D <sub>18</sub>	D <sub>24</sub>	D <sub>30</sub>	
03 = E	E <sub>0</sub>	E <sub>15</sub>	E <sub>30</sub>	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	E <sub>4</sub>	E <sub>6</sub>	E <sub>8</sub>	E <sub>12</sub>	E <sub>18</sub>	E <sub>24</sub>	E <sub>30</sub>	
010 = F	F <sub>0</sub>	F <sub>15</sub>	F <sub>30</sub>	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>6</sub>	F <sub>8</sub>	F <sub>12</sub>	F <sub>18</sub>	F <sub>24</sub>	F <sub>30</sub>	

Tableau 16

Prise de sang chez les moutons

Chez les vaches laitières

animaux	temps (hrs)													
	T <sub>0</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>6</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>12</sub>	T <sub>18</sub>	T <sub>24</sub>	T <sub>30</sub>	
	0	0,25	0,50	1	2	3	4	6	8	12	18	24	30	
120 = A	A <sub>0</sub>	A <sub>15</sub>	A <sub>30</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>4</sub>	A <sub>6</sub>	A <sub>8</sub>	A <sub>12</sub>	A <sub>18</sub>	A <sub>24</sub>	A <sub>30</sub>	
139 = B	B <sub>0</sub>	B <sub>15</sub>	B <sub>30</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>6</sub>	B <sub>8</sub>	B <sub>12</sub>	B <sub>18</sub>	B <sub>24</sub>	B <sub>30</sub>	
7297 = C	C <sub>0</sub>	C <sub>15</sub>	C <sub>30</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>18</sub>	C <sub>24</sub>	C <sub>30</sub>	
124 = D	D <sub>0</sub>	D <sub>15</sub>	D <sub>30</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>6</sub>	D <sub>8</sub>	D <sub>12</sub>	D <sub>18</sub>	D <sub>24</sub>	D <sub>30</sub>	
7529 = E	E <sub>0</sub>	E <sub>15</sub>	E <sub>30</sub>	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	E <sub>4</sub>	E <sub>6</sub>	E <sub>8</sub>	E <sub>12</sub>	E <sub>18</sub>	E <sub>24</sub>	E <sub>30</sub>	
158 = F	F <sub>0</sub>	F <sub>15</sub>	F <sub>30</sub>	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>6</sub>	F <sub>8</sub>	F <sub>12</sub>	F <sub>18</sub>	F <sub>24</sub>	F <sub>30</sub>	

Tableau 17

Prise de sang chez les bovins

Le prélèvement de lait se fait en même temps que le prélèvement de sang chez les vaches laitières.

La dilution obtenue, qui correspond au rapport des volumes et du tube échantillon est égale à  $\frac{1}{20}$  ; c'est-à-dire que notre plasma a été dilué 20 fois.

$$d = \frac{V_P}{V_T} = \frac{0,5}{10} = \frac{1}{20}$$

d = dilution.

$V_P$  = Volume du plasma.

$V_T$  = Volume du tube échantillon.

Ces échantillons ainsi préparés sont centrifugés à leur tour à 3000 tours par minute pendant 15 minutes.

On relève 2,5 ml du surnageant, et on y ajoute

- 0,5 ml de solution de nitrite de sodium

à 0,1 p100 et on attend 3 minutes.

- 0,5 ml de sulfamate d'ammonium à 0,5

p100 et on attend 2 minutes.

- 0,5 ml de naphthylethylène dihydrochloro-

ride à 0,1 p100.

Nous obtenons alors une coloration de notre solution qui, lue au spectrophomètre, donne une valeur de densité optique.

Et, c'est à partir de cette densité optique et de la courbe d'étalonnage, qu'on détermine la concentration X.

.../...

Il faut ensuite multiplier le coefficient de dilution par la valeur X pour obtenir la concentration de SDM du plasma échantillon.

$$C^0 = X.Cd.$$

- $C^0$  = Concentration en SDM du plasma échantillon.  
 $X$  = Concentration déduite de la droite d'étalonnage.  
 $Cd$  = Coefficient de dilution =  $d^{-1}$

II<sub>7-2</sub> : Dosage lacté

Le lait prélevé chez les vaches n'est pas centrifugé ; il est utilisé directement dans la préparation des tubes échantillons.

Quantité (ml)	Tube échantillon L <sub>1</sub>
lait	2
eau distillée	6
Acide trichloracétique à 15 p100	2

.../...

La dilution  $d = \frac{1}{5}$  et le coefficient de dilution

$Cd = 5$ .

Nous avons travaillé avec le lait après des essais, avec une dilution au  $\frac{1}{5}$  pour nous situer dans l'intervalle de nos courbes d'étalonnage. En effet dans la détermination de la concentration en SDM dans le lait, la valeur X est déduite des mêmes courbes d'étalonnage tracées avec le plasma normal.

Mise à part cette dilution, la suite des manipulations est identique au dosage plasmatique.

Le détail des résultats obtenus, après le dosage plasmatique et lacté de la sulfadimidine, est assigné dans le chapitre suivant.

.... / ...



CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION  
=====

III<sub>1</sub> : RESULTATS

Au terme de notre expérimentation les résultats du dosage plasmatique et lacté de la SDM ont été établis à partir des concentrations calculées à l'aide des équations des droites d'étalonnage et du volume de dilution correspondant.

Afin de mieux interpréter nos résultats nous avons considéré la moyenne des concentrations des différents animaux utilisés par espèce et par voie d'administration. En effet dans nos tableaux de données nous n'utilisons pas autant d'animaux pour la voie intraveineuse que pour la voie intramusculaire. Par exemple les concentrations du mouton F en IV n'ont pas été mentionnées jusqu'au moment d'injecter le produit en IV nous avons traversé la veine et une partie du produit est allée en IM. nous donnant ainsi des fausses valeurs de concentrations que nous avons éliminées. Chez les vaches laitières pour l'administration en IM nous avons diminué le nombre d'animaux par manque de produit. Le prélèvement de sang à 15 minutes après l'injection en IV chez les vaches n'a pas été fait à cause des difficultés de contention sur ces animaux. La rétention lactée et l'allaitement des jeunes veaux mis à jeun pendant 24 heures ont été à l'origine du nombre variable des échantillons en lait. Face à ces problèmes pra-

tiques nous avons considéré pour nos résultats la valeur moyenne obtenue sur le nombre d'animaux utilisé. Cependant seules les moyennes de quatre échantillons au minimum sont significatives.

III<sub>1-1</sub> : Les résultats chez les ovins

III<sub>1-1-1</sub> : Concentrations plasmatiques

Le tableau n°18 fournit les valeurs des concentrations plasmatiques et le temps au bout duquel elles ont été obtenues après une administration du produit en IV. Il s'agit de concentration en sulfadimidine libre non acétylée. Ces concentrations demeurent supérieures à la concentration minimale inhibitrice qui est de 25 mg/l jusqu'à la 18e heure après l'injection. A 24 heures l'action du produit est terminée car sa concentration est inférieure à la CMI (14,32 mg/l). La concentration initiale est de 261,79 mg/l.

Les valeurs des concentrations obtenues après une administration en intramusculaire sont données dans le tableau n°19. A 30 minutes après l'injection la concentration plasmatique est égale à 127,27 mg/l largement supérieure à la CMI. Cette concentration va croître jusqu'à la 3ème heure (196,49 mg/l) et décroître pour se situer à 24 heures en dessous de la CMI (21,21 mg/l). Les courbes d'évo-

.../...

PHARMACOCINETIQUE DE LA SULFADIMIDINE CHEZ LES OVINS DE L'ISMV

(100 mg/kg voie I.V.)

Unité : mg

Temps (heures)	0,25	0,50	1	2	3	4	6	8	12	18	24
° Animales											
A	271,28	241,35	231,03	213,57	200,02	185,02	155,24	129,57	92,40	46,70	15,93
B	232,88	211,93	189,34	178,04	160,17	147,85	132,80	116,22	95,89	47,21	27,38
C	244,99	234,73	228,56	215,83	204,33	200,63	157,09	126,49	77,81	30,42	11,28
D	260,19	248,23	228,77	208,23	180,71	162,82	112,32	87,26	44,02	11,64	5,02
E	299,63	284,02	266,87	233,29	212,54	199,40	165,31	127,72	75,56	32,93	12,01
Moyenne S. libre	261,79 +31,90	244,05 +32,50	228,93 +34,10	209,79 +24,92	191,55 +28,70	179,14 +28,79	144,56 +26,89	117,45 +21,91	77,13 +25,47	33,77 +16,08	14,32 +10,28

PHARMACOCINETIQUE DE LA SULFADIMIDINE SUR LES OVINS DE L'EISMV

-----

(100 mg/g voie intramusculaire)

Temps (heure)	0,50	1	2	3	4	6	8	12	18	24	30
N° Animal											
A	132,86	188,10	211,72	191,60	171,47	137,58	111,29	66,52	34,90	19,87	11,82
B	111,29	132,03	157,50	157,71	152,16	137,58	118,84	80,69	45,81	27,56	19,87
C	136,55	191,80	201,45	194,47	172,29	137,37	109,44	51,53	20,41	11,82	8,24
D	159,35	175,75	218,50	206,79	184,41	155,65	119,30	62,82	25,95	13,79	22,02
E	158,94	178,86	195,70	221,99	212,75	183,38	156,68	92,40	34,90	15,22	20,05
F	64,67	110,06	172,91	206,38	202,07	199,81	174,55	127,31	70,85	39,01	24,16
Moyenne	127,27 +37,31	162,77 +35,22	192,96 +24,56	196,49 +22,91	182,52 +23,4	158,56 +28,36	131,69 +28,50	80,21 +28,45	38,80 +18,82	21,21 +10,88	17,69 +6,54

lution des concentrations plasmiques en fonction du temps par les deux voies étudiées sont représentées par la figure 13.

III<sub>1-1-2</sub> : Analyse pharmacocinétique des données

Quelques exemples d'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps en coordonnées semi Log et tableau de résultats de l'analyse cinétique sont en annexe.

La distribution de la SDM après administration intraveineuse chez les ovins dans cette étude peut être décrite par un modèle mono-compartmental. La variation de la concentration plasmatique en fonction du temps est alors donnée par une équation monoexponentielle de type  $C = B e^{-K_e t}$ , B étant la concentration extrapolée au temps  $t = 0$ , et  $K_e$  la vitesse d'élimination. Cette équation a été analysée par régression suivant le programme informatisé de DON BROWN et al (18) pour chaque animal. Les autres paramètres ont été calculés à partir des constantes B et  $K_e$  mesurées (Tableau 20).

III<sub>1-1-2-1</sub> : Administrations intramusculaires

La distribution de l'antibactérien après administration intramusculaire est décrite par un modèle bicompartimental. Ceci est indiqué par

.../...

la présence de deux phases distinctes ; la phase de distribution et la phase d'élimination. La concentration plasmatique en fonction du temps est alors une fonction biexponentielle de type  $C = B e^{-K_{et} t} - A e^{-K_{at} t}$  ou  $B e^{-K_{et} t}$  traduit la phase d'élimination et  $A e^{-K_{at} t}$  traduit la phase d'absorption.

La biodisponibilité F est calculée suivant l'équation de GIBALDI et PERRIER (23). Tous les paramètres estimés figurent au tableau (21).

### III<sub>1-2</sub> Les résultats chez les vaches laitières

#### III<sub>1-2-1</sub> : Concentrations plasmatiques

Les tableaux 22 et 23 fournissent respectivement les valeurs des concentrations plasmatiques et le temps au bout duquel elles ont été obtenues après une administration du produit en IV et en IM.

Chez les bovins les concentrations obtenues restent supérieures à la CMI même à 24 heures (76,68 mg/Kg en IV, et 74,46 mg/l en IM). En IV la concentration à 30 mn est de 224,83 mg/l ; et en IM la concentration maximale est atteinte à 3 heures (144,28 mg/l).

Les courbes d'évolution des concentrations ob-

.../...

Ovins (IM)	A	B	C	D	E	F	Moyenne
F(P100)	85,23	90,48	86,07	98,63	105,81	-	93,24 ± 8,80
Vd (l/kg)	0,415	0,504	0,397	0,345	0,290	0,354	0,38 ± 0,08
clt ml (h/kg)	44	40	50	45	38	30	41,16 ± 6,88
t 1/2 Ab (hr)	0,36	0,86	0,36	1,13	1,50	1,06	0,67 ± 0,45
t 1/2 EL (hr)	6,57	8,60	5,54	5,25	5,27	8,30	6,59 ± 1,53
AUC (mg/lhr)	2285,810	2481,443	2011,148	2198,290	2019,967	3378,012	2495,77 ± 481,95

Tableau 21 : Paramètres cinétiques chez les ovins en IM.

Ovins (IV)	A	B	C	D	E	F	Moyenne
F(P 100)	100	100	100	100	100	-	100
Vd (l/kg)	0,355	0,456	0,342	0,339	0,308	-	0,36 ± 0,05
clt ml/h/kg)	38,36	38,30	43,14	57,45	40,10	-	43,47 ± 8,05
t 1/2 Ab (hr)	-	-	-	-	-	-	-
t 1/2 EL (hr)	6,416	8,250	5,500	4,100	5,330	-	5,91 ± 1,54
AUC (mg/l hr)	2606,759	2610,607	2317,936	1740,556	2493,238	-	2353,819 ± 362,88

Tableau 20 : Paramètres cinétiques chez les ovins en IV

PHARMACOCINETIQUE DE LA SULFADIMIDINE  
SUR LES VACHES LAITIERES GOBRA DE L'ELISV  
(100 µg/kg voie I.V.)

TABLEAU 22

Temps (heure)	0,25	0,50	1H	2H	3H	4H	6H	8H	12H	18H	24
N° Animal											
A			161,33	153,41	140,06	128,81	110,88	100,87	83,99	71,69	58,91
B		218,...	215,32	212,19	194,68	181,97	159,87	142,36	119,01	94,41	
C		249,30	234,29	221,99	206,98	200,73	173,63	160,91	131,52	111,09	96,91
D		197,14	184,41	173,52	153,19	141,48	120,53	109,24	82,33	61,59	53,17
E		292,33	277,54	265,43	250,64	244,48	217,78	172,08	165,31	112,32	96,09
Moyenne		± 224,93 ± 48,24	± 214,57 ± 44,92	± 205,30 ± 43,71	± 199,11 ± 56,25	± 228,39 ± 71,84	± 157,51 ± 47,11	± 177,01 ± 51,01	± 116,43 ± 34,73	± 90,22 ± 23,91	± 76,62 ± 20,35

Les concentrations sont en mg/l



TABLEAU 23

**PHARMACOCINETIQUE DE LA SULFADIMIDINE**  
**SUR LES VACHES LAITIERES GOBRA DE L'EISMV**  
**(100 mg/kg voie I.M.)**

Temps (heure)	0,25	0,50	1	2	3	6	8	12	18	24
N° Animal										
A	52,61	83,99	106,08	134,02	138,19	129,64	112,96	91,49	72,52	59,87
B	107,96	142,15	153,20	168,62	167,79	171,24	154,14	111,32	96,91	77,31
D	91,91	111,71	126,51	131,77	133,77	138,60	130,68	104,00	87,11	72,94
F	73,98	101,70	117,34	124,43	137,37	134,85	129,01	119,42	95,45	87,74
Moyenne	81,61 ± 23,80	109,88 ± 24,37	125,78 ± 20,09	139,71 ± 17,88	144,28 ± 15,79	143,58 ± 18,80	131,72 ± 17	109,79 ± 13,74	87,99 ± 11,18	74,46 ± 11,54

Les concentrations sont en mg/l

tenues en fonction du temps pour les deux voies étudiées sont respectées par la figure (14).

### III<sub>1-2-2</sub> : Analyse pharmacocinétique des données

La distribution du produit quelle que soit la voie d'administration, est décrite par un modèle bicompartmental, et la variation de leur concentration plasmatique en fonction du temps est donné par des équations biexponentielles de type :

$C = Be^{-Ket} + Ae^{-Kat}$  après une administration en IV et

$C = Be^{-Ket} - Ae^{-Kat}$  pour une administration en IM.

$Be^{-Ket}$  et  $Ae^{-Kat}$  définissent respectivement la phase d'élimination et la phase d'absorption. Ces équations ont été également analysées par régression suivant le programme informatisé de DON BROWN et al (18). Les autres paramètres ont été calculés à partir des constantes B, A,  $K_e$ - et  $K_a$  mesurées et figurent aux tableaux 24 et 25.

### III<sub>1-2-3</sub> : Elimination laitière

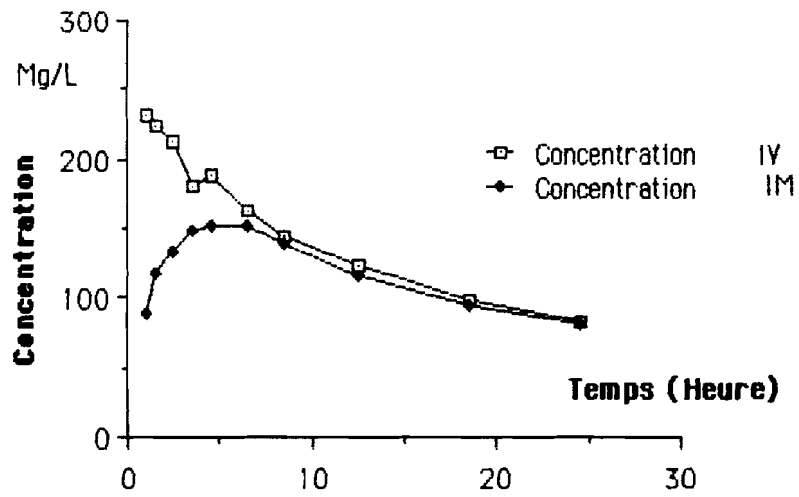
La SDM administrée à des vaches laitières est retrouvée dans le lait à des concentrations qui ont une allure évolutive parallèle aux concentrations plasmatiques mais à des valeurs plus faibles. Par exemple quand à 3 hrs, après administration en IM, la concentration plasmatique est maximale avec 144,28 mg/l la concentration laitière est également maximale avec 60,71 mg/l. En infection IV la concentration laitière décroît de 69,25 mg/l à 30 mn jusqu'à

Paramètres cinétiques	bovins (IM) A	B	C	F	Moyenne
F (P 100)	112,21	108,01	95,53	-	-
Vd (l/kg)	0,646	0,478	0,640	0,641	0,60 ± 0,08
clt ml(h/kg)	27	21	21	16	21,25 ± 4,5
t 1/2 Ab (hr)	0,56	1,26	0,95	0,94	0,92 ± 0,28
t 1/2 EL (hr)	16,58	15,78	21,29	27,38	20,25 ± 5,33
AUC (mg/l hr)	3702,179	4765,676	4799,800	6167,644	4858,79 ± 1010,48

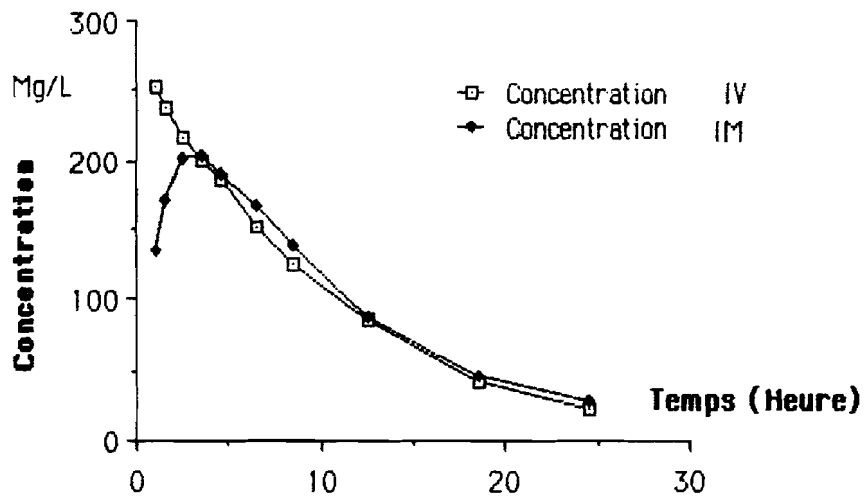
Tableau 25 : Paramètres cinétiques chez bovins en IM.

Paramètres cinétiques	bovins (IV) A	B	C	D	E	Moyenne
F (P 100)	100	100	100	100	100	100
Vd (l/kg)	0,736	0,500	0,475	0,623	0,392	0,54 ± 0,13
clt ml (h/kg)	25	20	16	29	16	21,20 ± 5,71
t 1/2 Ab (hr)	2,44	4,05	2,90	2,01	5,96	3,47 ± 1,58
t 1/2 El (hr)	20,20	17,64	21,22	14,74	17,33	18,22 ± 2,55
AUC (mg/l hr)	3959,076	5088,580	6442,482	3416,286	6380,402	5057,36 ± 1375,62

Tableau 24 : Paramètres cinétiques chez les bovins en IV.



**Fig 1) Evolution des Concentrations Plasmatiques chez les vaches Voies intraveineuse et intramusculaire**



**Fig 2) Evolution des concentrations plasmatiques chez les ovins Voies intraveineuse et intramusculaire**

69,25 mg/l à 30 mn jusqu'à 17,51 mg/l à 24 heures.

Les tableaux (26) et (27) fournissent les valeurs des concentrations lactiques et le temps au bout duquel elles ont été obtenues après une administration en IV et en IM.

Les courbes cumulées de l'évolution des concentrations plasmatiques et lactiques pour chaque voie d'administration sont représentées sur les figures (15) et (16).

### III<sub>2</sub> : Discussion

Dans ce travail, nous avons étudié la cinétique sanguine de la SDM chez les moutons et les bovins après administration d'une dose unique de 100 mg/kg par les voies intraveineuse et intramusculaire. Toutes les données pharmacocinétiques présentées, ont été obtenues par spectrophotométrie basée sur le procédé originalement décrit pour la sulfonamide par BRATTON et MARSHALL (15). Cependant cette méthode, contrairement à la chromatographie liquide haute performance (HPLC), ne distingue pas la sulfadimidine de ses principaux métabolites à partir de l'urine des vaches ; BEVILLE et al (11) ainsi que BOURNE et al (14) en étudiant le métabolisme de la sulfadimidine chez les génisses et les agneaux ont détecté le N<sub>4</sub>-SMZ et deux autres métabolites (OH métabolites) dans l'urine. Néanmoins la méthode de BRATTON nous a donné des résultats satisfaisants fiables jus-

.../...

ELIMINATION LAITIERE DE LA SULFADIMIDINE

(Après administration de 100mg/kg par voie I.V. à des vaches joberes)

Temps (heure)	0,50	1	2	3	4	6	8	12	18	24
1 <sup>o</sup> Animal										
A		52,34	45,44	43,52	41,54	34,03	20,38		10,03	8,47
B	90,04	83,80	71,73	59,30	54,37	54,93	31,90	33,96	16,88	16,27
C	78,42	69,39	64,42	61,73	49,15	47,22	42,40	40,42	20,48	18,30
D	55,44	46,15	43,06	38,19	30,07	28,45	18,16	13,89	10,73	8,47
E	63,36	61,53	55,53	51,83	45,85	33,62A	28,70	29,97	17,69	14,80
Moyenne										

Les concentrations sont en mg/l

ELIMINATION LAITIERE DE LA SULFADIMIDINE

(après administration de 100mg/kg  
par voie I.M. à des vaches Gobra)

TABLEAU 27

Temps (heure)	0,25	0,30	1	2	3	6	8	12	18	24
Animal										
B	9,02	13,74	21,85	51,33	53,16					21,29
D	4,59	11,20	25,46	30,01	34,13	33,77	28,70	21,49	16,17	13,73
MOYENNE	6,30 ± 3,13	12,47 ± 1,79	23,65 ± 2,55	40,67 ± 15,07	60,71 ± 27,63	42,12 ± 11,00	35,70 ± 3,30	23,34 ± 9,63	21,32 ± 7,63	17,51 ± 5,34

Les concentrations sont en mg/l

qu'à des concentrations de 0,50 mg/l/

### III<sub>2-1</sub> : Chez les ovins

Classiquement, quatre processus permettent d'expliquer le devenir du médicament dans l'organisme (32) (42) : la résorption, la distribution, les biotransformations et l'élimination. L'analyse des cinétiques plasmatiques et urinaires du médicament dans un intervalle de temps donné sert à quantifier ces phénomènes à l'aide de paramètres spécifiques. Les données obtenues au cours de cette étude montrent que la décroissance plasmatique de la SDM chez le mouton peut être estimée par un modèle monoexponentiel pour la voie intraveineuse à 100 mg/l et un modèle biexponentiel pour la voie intramusculaire à la même dose. Ces modèles nous ont permis de calculer les paramètres de résorption, de distribution et l'élimination de la SDM.

Généralement, la biodisponibilité absolue est assimilée à la fraction du médicament qui en solution, atteint après administration la circulation générale. Elle est conditionnée par deux facteurs essentiels : la quantité résorbée et la quantité éliminée par effet de premier passage. Dans notre expérimentation, la biodisponibilité par voie intramusculaire (F) estimée suivant la formule de GIBALDI et PERRIER (23) est de 93,24 p100 ce qui témoigne d'une bonne résorption du principe actif à partir de la spécialité utilisée.

.../...



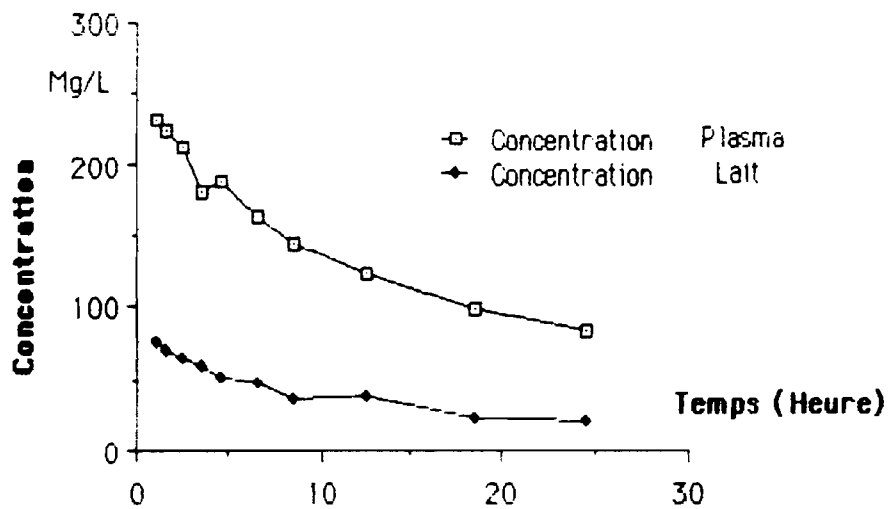


Fig 15 : Evolution des Concentrations plasmatiques et lactières après administration intraveineuse

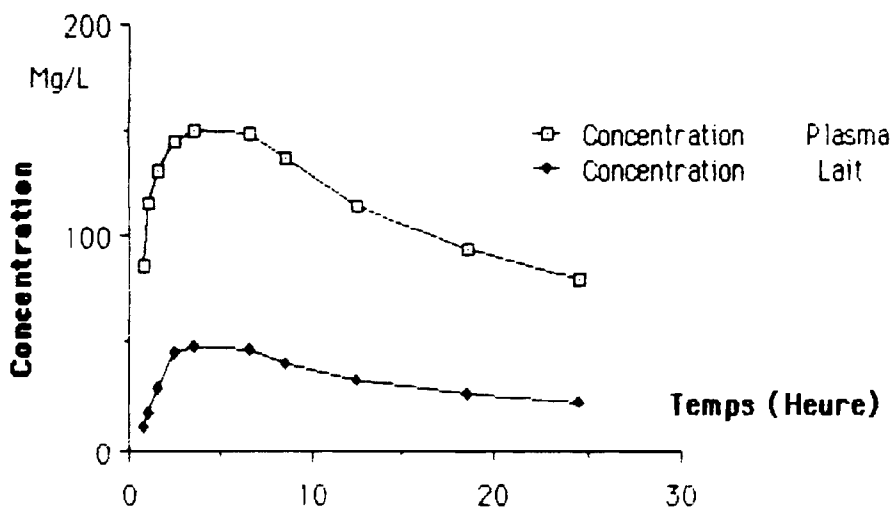


Fig 16 Evolution des Concentrations plasmatiques et lactières après administration intramusculaire

La distribution tissulaire correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Le paramètre de quantification du processus est le volume apparent de distribution ; c'est le volume théorique dans lequel le médicament devrait se répartir pour se trouver dans tout l'organisme à la même concentration que celle du plasma. Plus ce volume est important, plus la distribution dans les tissus est intense. Les volumes trouvés, aussi bien pour la voie intraveineuse (0,361/Kg) que pour la voie intramusculaire (0,381/Kg) confirment la faible distribution de la SDM.

La clairance totale correspond à la capacité d'un organisme à épurer un composé après qu'il ait atteint la circulation générale. Les clairances trouvées dans notre étude sont assez élevées (43,47 ml/h/Kg pour IV et 41,16 ml/h/Kg pour IM). Ceci est à mettre en relation avec la localisation extracellulaire et l'élimination rapide de la SDM. D'ailleurs la demi-vie d'élimination qui définit la persistance du médicament dans l'organisme après son administration est relativement courte (5,91 par IV et 6,59 par IM). Mais elle est plus élevée que chez les ovins européens. La pharmacocinétique de la SDM a été étudiée par Nawaz (36) en été et au printemps, après administration d'une dose unique de 100 mg/Kg par la voie intraveineuse. Les résultats de ces travaux ont montré des différences significatives entre les concentrations plasmatiques initiales B (267 mg/l en été et 206 mg/l au printemps), les volumes de distribution (0,37 l/Kg en été et

.../...

0,49 l/Kg au printemps) et les clairances totales (63 ml/h/Kg en été et 85 ml/h/Kg au printemps). Si on examine ces résultats on se rend compte que les nôtres sont plus proches de ceux trouvés en été.

L'hypothèse d'une hémococoncentration plus forte expliquerait cette observation. En effet, du fait d'une diminution du volume sanguin causée par la chaleur, la liaison de la SDM aux protéines plasmatiques augmenterait ; ce qui expliquerait le faible volume de distribution, la clairance peu élevée et la demi-vie plus longue.

Ces phénomènes sont plus accentués chez les vaches zébus gobra.

.../...

### III<sub>2-2</sub> : Chez les vaches laitières

Les données obtenues au cours de cette étude chez les bovins montrent que le décroissance plasmatique de la SDM ; quelle que soit la voie d'administration (IV ou IM) peut être estimée par un modèle biexponentiel-à la dose de 100 mg/KG. Ce modèle nous a permis de calculer les paramètres de résorption, de distribution et d'élimination de la SDM.

La biodisponibilité par la voie IM estimée suivant la formule de GIBALDI et PERRIRR (23) est plus élevée chez les bovins, ce qui confirme la plus grande résorption du produit. La distribution tissulaire du principe actif chez les bovins quantifiée par le volume de distribution est faible (0,54 l/Kg en IV et 0,60 l/Kg en IM). Les clairances totales trouvées dans notre étude sont faibles (21,20 ml/h/Kg en IV et 21,25 ml/h/Kg en IM). Ces valeurs sont en relation avec l'élimination lente du produit traduit par une demi-vie d'élimination longue (18,22 h en IV et 20,25 h en IM). Ce temps d'élimination est plus long que chez les bovins européens ; en effet NOUWS (39) a étudié la pharmacocinétique chez les bovins après une dose unique de 100 mg/kg en IV. Les résultats de ces travaux ont montré des différences nettes entre la concentration plasmatique initiale B (208 mg/l contre 186,80 mg/l chez les bovins tropicaux), les volumes de distribution (0,60 l/Kg contre 0,54 l/Kg), la clairance totale (39 ml/h/Kg contre 21,20 ml/h/Kg), la demi-vie d'élimination

.../...

(12 h contre 18 h 22). Là aussi l'hypothèse d'une hemoconcentration due à la chaleur est valable chez les bovins.

### II<sub>2-3</sub> : Chez les deux espèces

L'étude pharmacocinétique de la SDM chez les ruminants domestiques met en évidence des différences significatives entre les ovins et les bovins d'une part, et entre les animaux européens et les animaux tropicaux d'autre part. En effet, comme le montre si bien les figures 17 et 18 la résorption et la distribution du produit sont meilleures chez les bovins que chez les ovins ; c'est pourquoi la concentration plasmatique maximale atteinte à 3 h après administration de 100 mg/Kg de SDM en IM est supérieure chez les ovins. L'élimination du produit est plus lente chez les bovins. Une des causes de cette différence significative dans les demi-vies d'élimination est la rapidité de l'hydroxylation de l'hétérocycle pyrimidinique dans le métabolisme de la SDM chez les moutons. Cette vitesse dépend de l'espèce mais aussi de la dose administrée. En effet à la suite des travaux de NOUWS et al (38) sur les bovins européens, les animaux qui ont reçu une dose de 10 mg/Kg présentent un temps de demi-vie d'élimination de 3,5 h alors que les animaux qui ont reçu une dose de 100 mg/Kg présentent un temps de demi-vie de 12 h. Ceci s'explique chez les bovins par le fait que plus la dose est élevée plus les enzymes responsables sont saturées et moins l'hydroxylation est rapide prolongeant ainsi le temps de demi-vie d'élimination. D'après nos travaux, nous constatons que l'é-

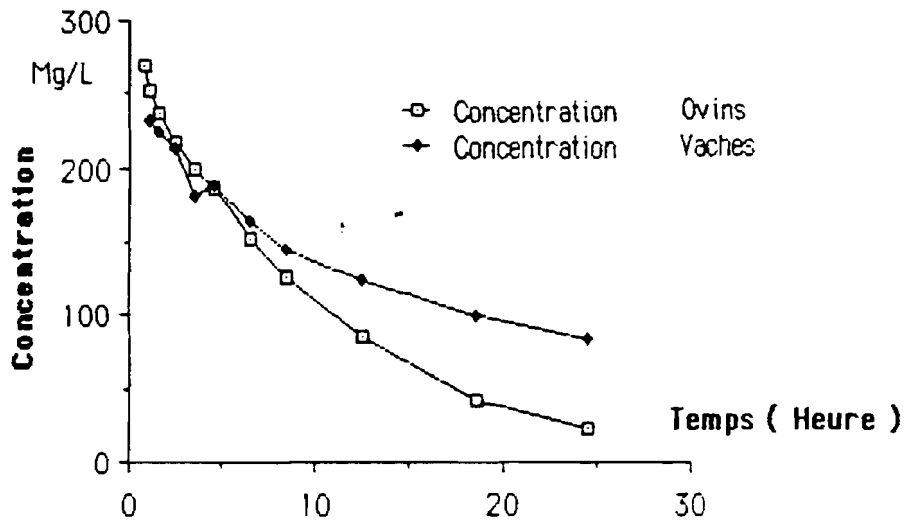


Fig 17 Evolution des concentrations plasmatiques chez les deux espèces  
Voie intraveineuse

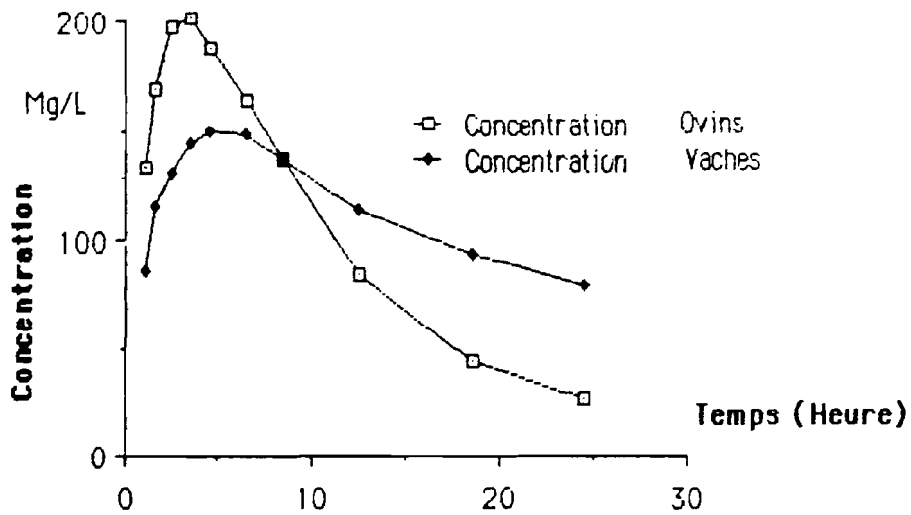


Fig 18 Evolution des Concentrations plasmatiques chez les deux espèces  
Voie intramusculaire

limination de la sulfadimidine chez les bovins tropicaux (18,22h) est encore plus lente que celle des animaux européens administrés à la même dose de 100 mg/Kg (12 heures). Ceci fait intervenir probablement un nouveau facteur : celui du climat.

### III<sub>2-4</sub> : L'élimination laitière

La SDM, après administration à des vaches laitières, est retrouvée dans le lait à des concentrations faibles par rapport aux concentrations plasmatiques. Cependant vu le caractère allergisant de la SDM il est difficile de calculer la DJA (dose journalière admissible) chez l'homme. En effet les phénomènes immuno-pathologiques n'apparaissent qu'au-dessus d'un seuil variable selon les individus. C'est pourquoi en Europe une limite de tolérance arbitraire a été fixée définissant ainsi un temps d'attente de 5 à 6 jours, après un traitement court de 5 jours ; pour la commercialisation du lait. Chez nous sous les tropiques, vu les conditions climatiques qui ont tendance à prolonger la durée de l'élimination du produit, on peut estimer un temps d'attente supérieur à 6 jours. Il serait utile de réaliser des expérimentations sur un intervalle de temps plus long pour apprécier après combien de jours le produit est totalement éliminé du lait ; car dans notre expérimentation le produit est encore présent dans le lait 24 heures après l'administration.

.../...

III<sub>2-5</sub> : Adaptation d'une posologie

Si le but de l'étude pharmacocinétique d'un produit est de connaître le devenir de celui-ci dans l'organisme auquel il est administré, sa finalité repose sur la détermination de la dose efficace utile pour traiter. Ainsi les paramètres cinétiques calculés lors de cette étude vont nous permettre de déterminer la dose efficace par la formule de WAGNER (48).

$$C_{mi} = \frac{\text{Dose efficace}}{V_d (e^{K_e t} - 1)}$$

C<sub>mi</sub> = Concentration minimale inhibitrice.

V<sub>d</sub> = Volume de distribution.

K<sub>e</sub> = Constante d'élimination.

t = Temps d'action de la dose efficace.

La C<sub>mi</sub> pour les antibactériens est de 25 mg/l.

Pour les moutons européens la dose efficace qui résulte des travaux de NAWAZ (36) est de 537,84 mg/Kg/j ou 61,88 mg/Kg/ 2 fois par jour en injection intraveineuse. Alors que pour nos moutons tropicaux d'après notre étude la dose efficace serait de 163,29 mg/Kg/j ou 30,37/mg/Kg/ deux fois par jour (2 x j) en IV ; et en IM on a 120,46 mg/Kg/j ou



25,63 mg/Kg/2 X j.

Pour les bovins, à la suite des travaux de NOUWS (39) la dose efficace des bovins européens est de 49,76 mg/Kg/j en IV. Pour les bovins tropicaux cette dose ne serait que de 20,10 mg/Kg/j en IV et 19,74 mg/Kg/j en IM.

Nous remarquons bien la différence significative entre les doses sous des climats différents. Nous remarquons aussi que chez les bovins on peut utiliser la même dose pour l'intraveineuse et l'intramusculaire ; alors que chez les moutons on a une légère différence entre la dose utilisée en IV.

Le surdosage créé en utilisant les doses européennes sur nos animaux n'entraîne sûrement pas des conséquences toxicologiques vu la faible toxicité de la SDM, mais plutôt des conséquences économiques malgré leur faible prix de revient. En effet une dose européenne pour les moutons correspond d'une part à 3 doses ici sous les tropiques et d'autre part elle prolonge le temps d'attente pour la commercialisation du lait entraînant ainsi un manque à gagner.

Afin de confirmer l'ensemble de ces observations, il serait utile de réaliser des expérimentations ultérieures chez d'autres espèces et avec d'autres médicaments dans nos conditions d'élevage.

CONCLUSION GENERALE  
=====

La SDM est l'un des antibactériens le plus utilisé en médecine vétérinaire. Elle est proposée dans la prophylaxie et le traitement de nombreuses infections.

L'influence climatique et la variabilité interspécifique entre les ruminants domestiques nous ont amenées à suivre l'itinéraire de ce produit chez les bovins et les moutons dans nos conditions d'élevage. Le but de cette étude est de connaître la plus faible dose qui va conférer une efficacité au produit et le niveau de l'élimination laitière de la SDM.

L'absence de techniques plus performantes comme la chromatographie liquide haute performance nous ont soumis à l'adaptation de la méthode colorimétrique de BRATTON qui, malgré l'impossibilité qu'elle a de doser les principaux métabolites et de faire le rapport des fractions fixées ou non sur les protéines plasmatiques, donne des résultats satisfaisants, fiables jusqu'à des concentrations de 0,50 mg/l.

Ce travail a porté sur des moutons de race peulh-peulh et des bovins de race gobra. Chaque animal a reçu 100 mg/Kg de SDM en IV et en IM. A la lumière de nos résultats il ressort que :

.../...

Chez les ovins le volume apparent de distribution qui correspond au processus de répartition dans les tissus est de 0,36 l/Kg pour IV et 0,38 l/Kg pour l'IM, tandis que les demi-vies d'élimination sont respectivement de 5,91 heures et 6,59 heures. Ces demi-vies quoique faibles, sont plus élevées que celles déterminées chez les ovins européens grâce à des travaux analogues. La posologie qui en découle est de 163,29 mg/Kg/j ou 30,37 mg/Kg/2Xj en IV ; et en IM on a 120,46 mg/Kg/j ou 25,63 mg/Kg/2Xj.

Chez les bovins le volume apparent de distribution est de 0,54 l/Kg en IV et 0,60 l/Kg en IM, tandis que les demi-vies d'élimination sont respectivement de 18,22 heures 20,25 heures largement supérieures à celles déterminées chez les bovins européens.

La posologie est de 20,10 mg/Kg/j en IV et 19,74 mg/Kg/j en IM.

L'élimination laitière de la SDM est faible mais prolongée dans le temps.

Ces expérimentations méritent d'être reprises non seulement avec des méthodes de dosage plus élaborées tel que le dosage par la chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C.) mais aussi à des intervalles de temps plus long pour mieux apprécier la disparition totale de la SDM dans le lait. Ce qui permettra de traiter plus efficacement et de façon plus économique certaines maladies infectieuses de chez nous avec cet antibactérien qu'est la sulfamidine.

ANNEXE

A N N E X E S  
=====

ANNEXE

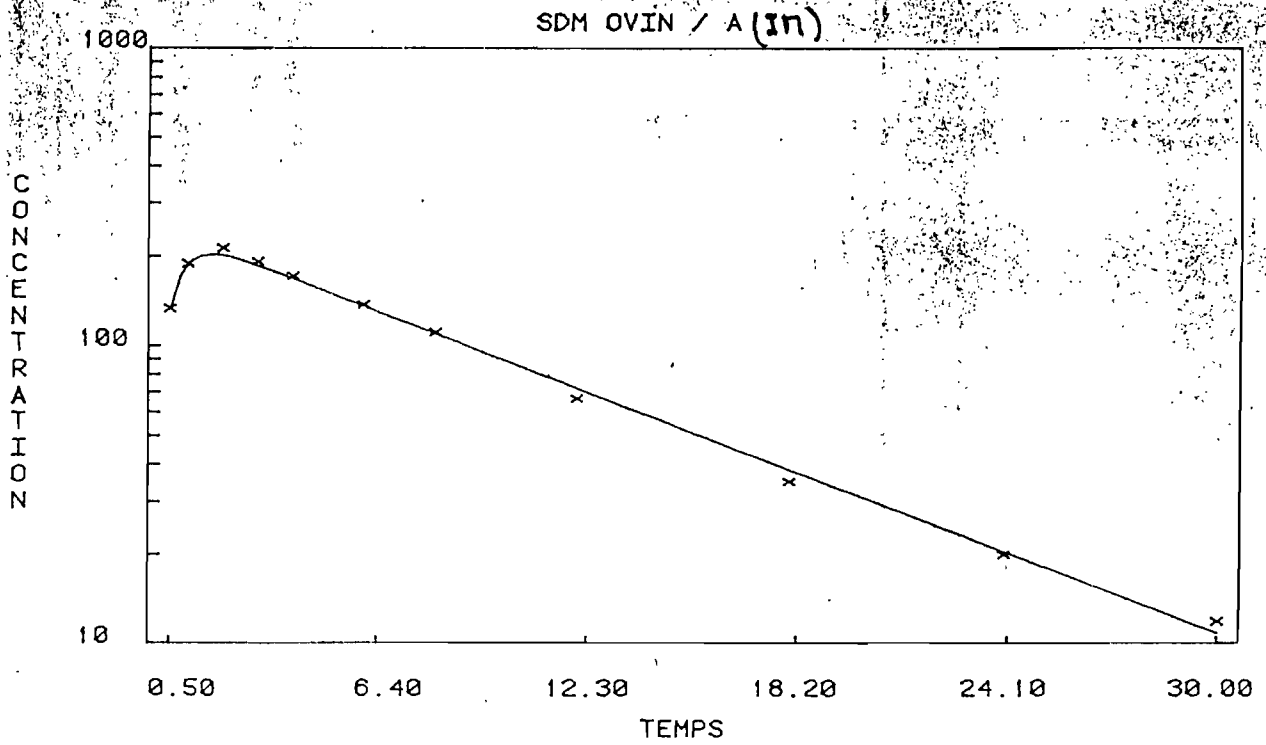


Table of results: SDM OVIN / A

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase FIRST PHASE

$$Y = 255.41 \exp(-0.1055X) - 286.87 \exp(-1.9276X)$$

SD 0.03 0.002 0.00 0.000

R 0.999 1.000

df 7 0

Half-life [HEURE] 6.57 0.36

AUC observed : 2140.525 total : 2285.810  
[MG/L\*HEURE]

Lag time [HEURE] : 0.064

Total clearance/F [\*] : 0.044

Volume of distribution/F [\*\*] : 0.415

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC

[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

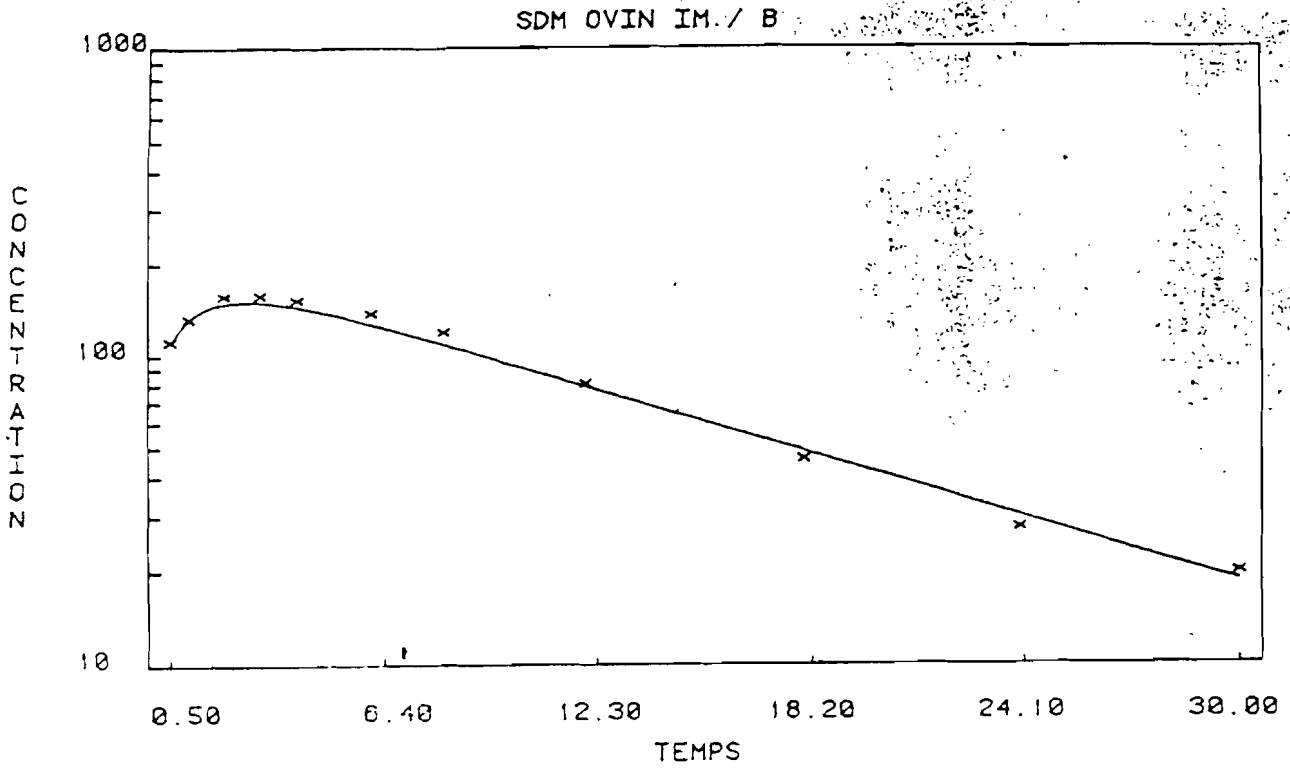


Table of results: SDM OVIN IM. / B

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase FIRST PHASE

$$Y = 205.48 \exp(-0.0800X) - 128.68 \exp(-0.8030X)$$

SD 0.04 0.003 0.00 0.000

R 0.996 1.000

df 7 0

Half-life [HEURE] 8.66 0.86

AUC [MG/L\*HEURE] observed : 2205.255 total : 2481.443

Total clearance/F [\*] : 0.040  
 Volume of distribution/F [\*\*] : 0.504

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC  
 [\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

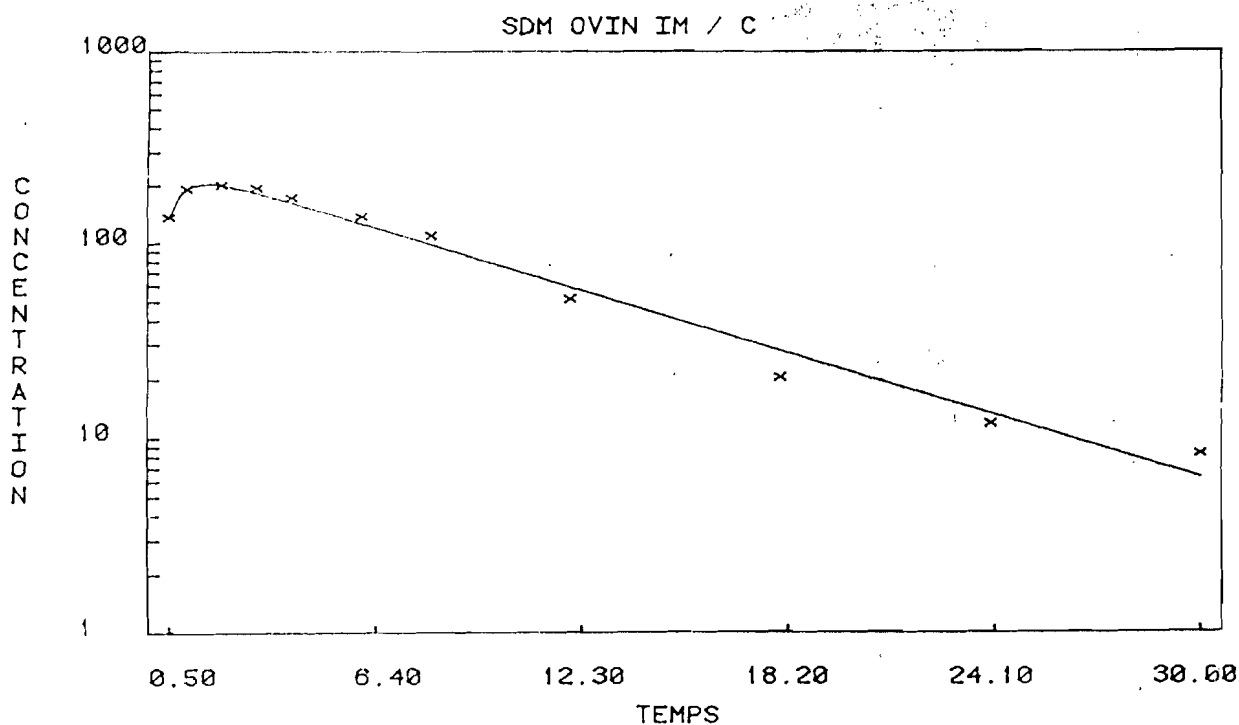


Table of results: SDM OVIN IM / C

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase FIRST PHASE

$$Y = 266.48 \exp(-0.1251X) - 298.65 \exp(-1.9302X)$$

SD 0.10 0.007 0.00 0.000

R 0.991 1.000

df 7 0

Half-life [HEURE] 5.54 0.36

AUC observed : 1911.153 total : 2011.148  
[MG/L\*HEURE]

Lag time [HEURE] : 0.063

Total clearance/F [\*] : 0.050

Volume of distribution/F [\*\*] : 0.397

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC

[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

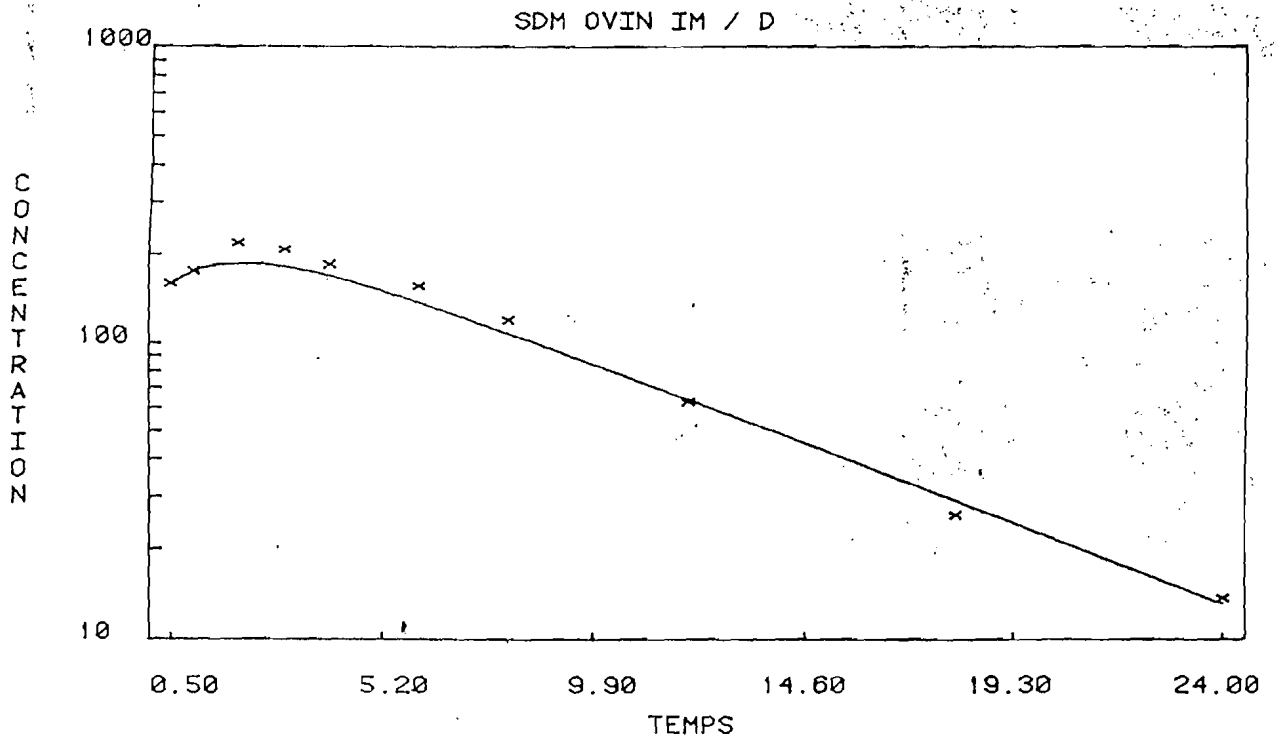


Table of results: SDM OVIN IM / D

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase FIRST PHASE

$$Y = 312.07 \exp(-0.1320X) - 180.48 \exp(-0.6136X)$$

SD 0.05 0.004 0.00 0.000

R 0.997 1.000

df 6 0

Half-life [HEURE] 5.25 1.13

AUC observed : 2053.948 total : 2198.290  
[MG/L\*HEURE]

Total clearance/F [\*] : 0.045  
Volume of distribution/F [\*\*] : 0.345

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC  
[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration



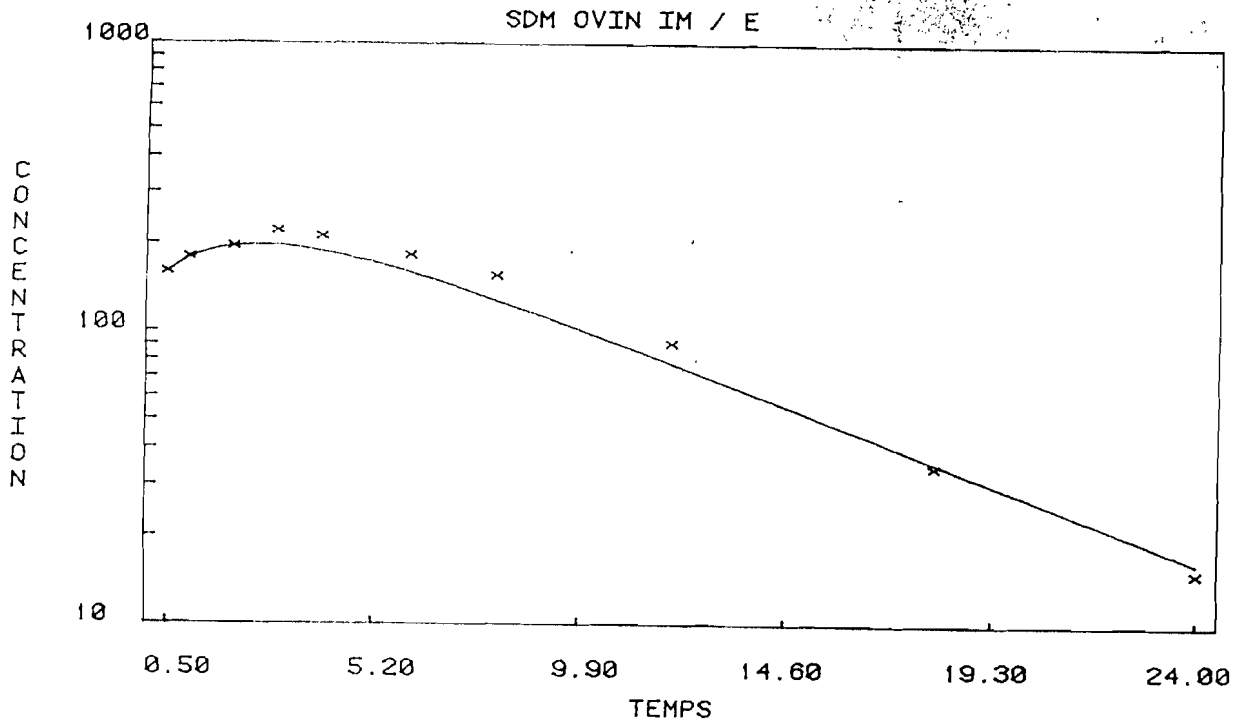


Table of results: SDM OVIN IM / E

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase FIRST PHASE

$$Y = 386.38 \exp(-0.1316X) - 254.85 \exp(-0.4621X)$$

SD 0.09 0.007 0.01 0.005

R 0.993 1.000

df 5 1

Half-life [HEURE] 5.27 1.50

AUC [MG/L\*HEURE] observed : 2464.555 total : 2619.967

Total clearance/F [\*] : 0.038  
 Volume of distribution/F [\*\*] : 0.290

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC  
 [\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

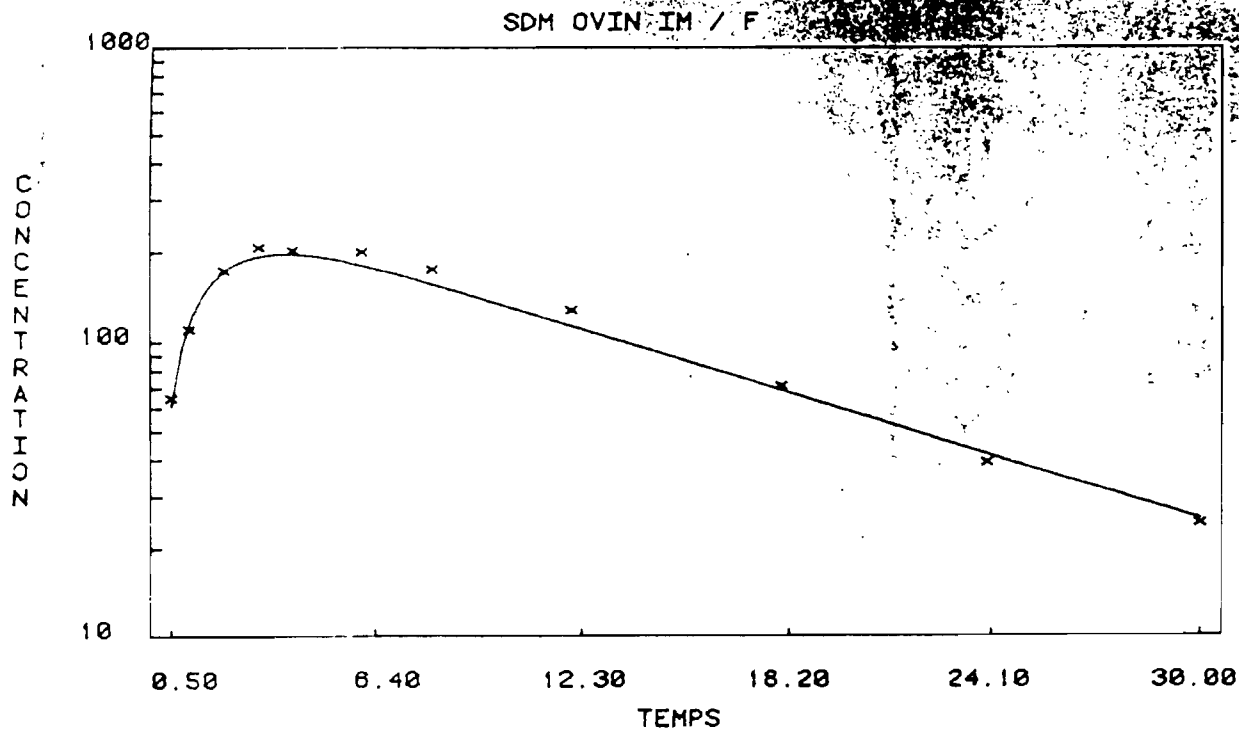


Table of results: SDM OVIN IM / F

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase FIRST PHASE

$$Y = 307.32 \exp(-0.0835X) - 323.85 \exp(-0.6525X)$$

SD 0.06 0.004 0.04 0.027

R 0.993 0.999

df 6 1

Half-life [HEURE] 8.30 1.06

AUC [MG/L\*HEURE] observed : 3072.568 total : 3378.012

Lag time [HEURE] : 0.092

Total clearance/F [\*] : 0.030  
Volume of distribution/F [\*\*] : 0.354

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC  
[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

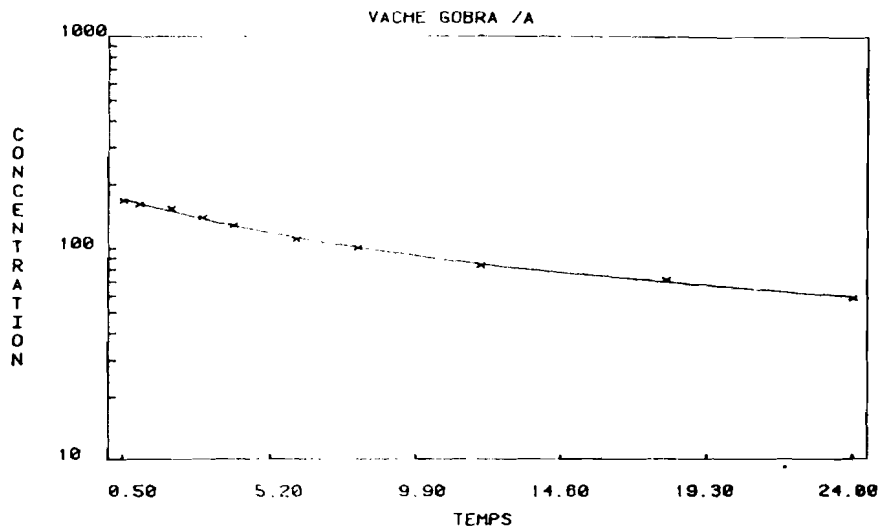


Table of results: VACHE GOBRA/A

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase FIRST PHASE

$$Y = 132.55 \exp(-0.0343X) + 45.43 \exp(-0.2839X)$$

SD 0.03 0.002 0.10 0.039

R 0.994 0.972

df 3 3

Half-life [HEURE] 20.20 2.44

AUC [MG/L\*HEURE] observed : 2200.613 total : 3959.076

Total clearance/F [\*] : 0.025

Volume of distribution/F [\*\*] : 0.736

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC

[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

-123-

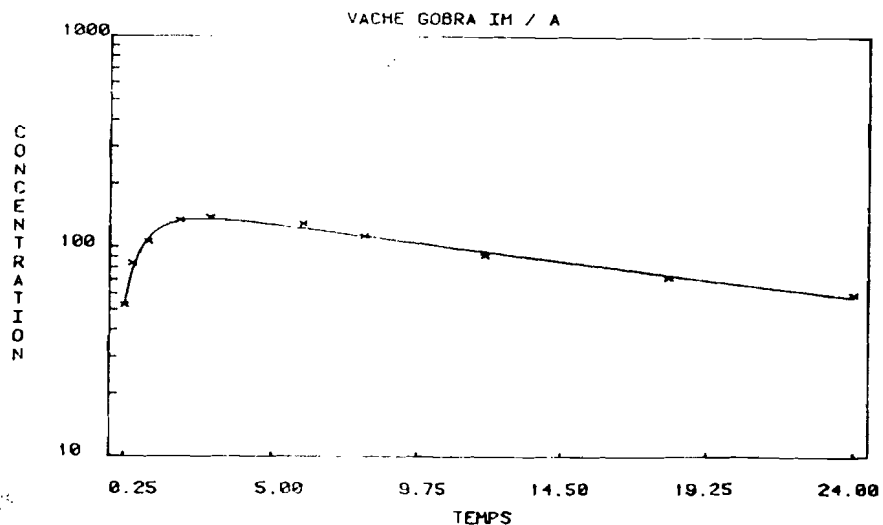


Table of results: VACHE GOBRA IM / A

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase FIRST PHASE

$$Y = 158.13 \exp(-0.0418X) - 141.60 \exp(-1.2407X)$$

SD 0.03 0.002 0.08 0.071

R 0.994 0.997

df 4 2

Half-life [HEURE] 16.58 0.56

AUC [MG/L\*HEURE] observed : 2263.193 total : 3702.079

Total clearance/F [\*] : 0.027

Volume of distribution/F [\*\*] : 0.646

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC

[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

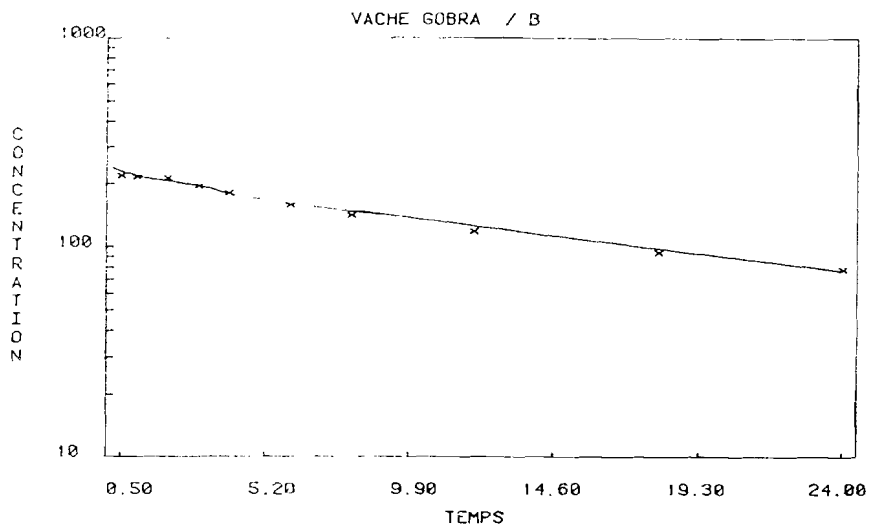


Table of results: VACHE GOBRA / B

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase	FIRST PHASE		
$Y = 196.07 \exp(-0.0393X) + 32.89 \exp(-0.1709X)$			
SD	0.03	0.002	0.17
R	0.996		0.815
df	3		3
Half-life [HEURE]	17.64		4.05

AUC [MG/L\*HEURE] observed : 3039.338 total : 5088.580

Total clearance/F [\*] : 0.020

Volume of distribution/F [\*\*] : 0.500

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC

[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

-124-

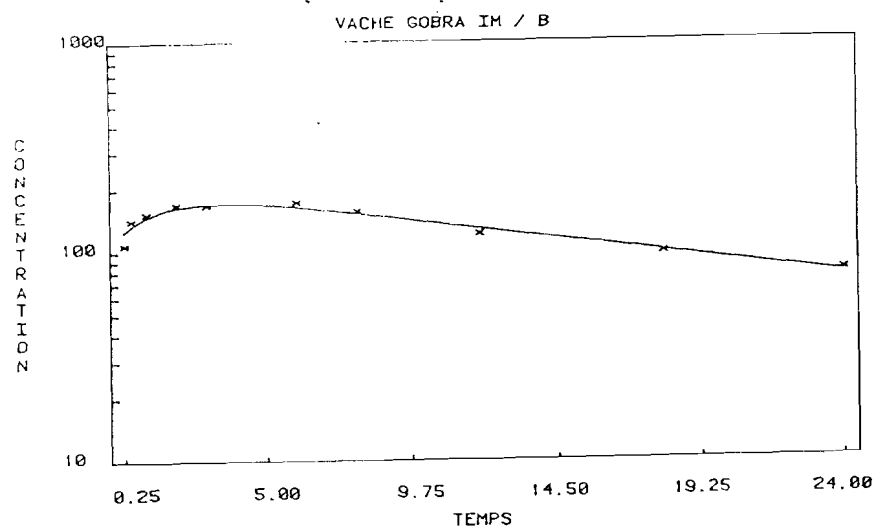


Table of results: VACHE GOBRA IM / B

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase	FIRST PHASE		
$Y = 216.09 \exp(-0.0439X) + 100.26 \exp(-0.5491X)$			
SD	0.04	0.003	0.12
R	0.994		0.975
df	3		3
Half-life [HEURE]	15.78		1.26

AUC [MG/L\*HEURE] observed : 2991.411 total : 4765.676

Total clearance/F [\*] : 0.021

Volume of distribution/F [\*\*] : 0.478

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC

[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

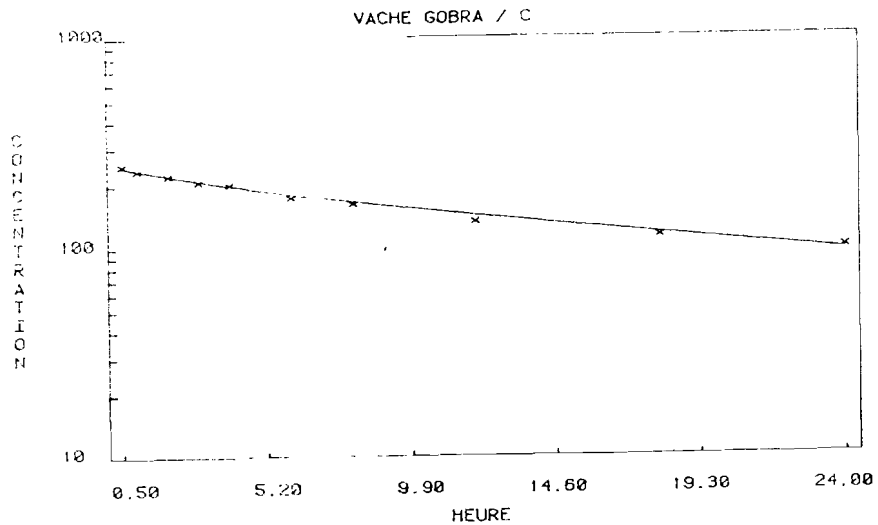


Table of results: VACHE GOBRA / C

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase FIRST PHASE

$$Y = 205.28 \exp(-0.0327X) + 48.35 \exp(-0.2390X)$$

SD 0.04 0.003 0.10 0.040

R 0.988 0.960

df 3 3

Half-life [CHEURE] 21.22 2.90

AUC [MG/L\*HEURE] observed : 3412.968 total : 6442.482

Total clearance/F [\*] : 0.016

Volume of distribution/F [\*\*] : 0.475

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC

[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

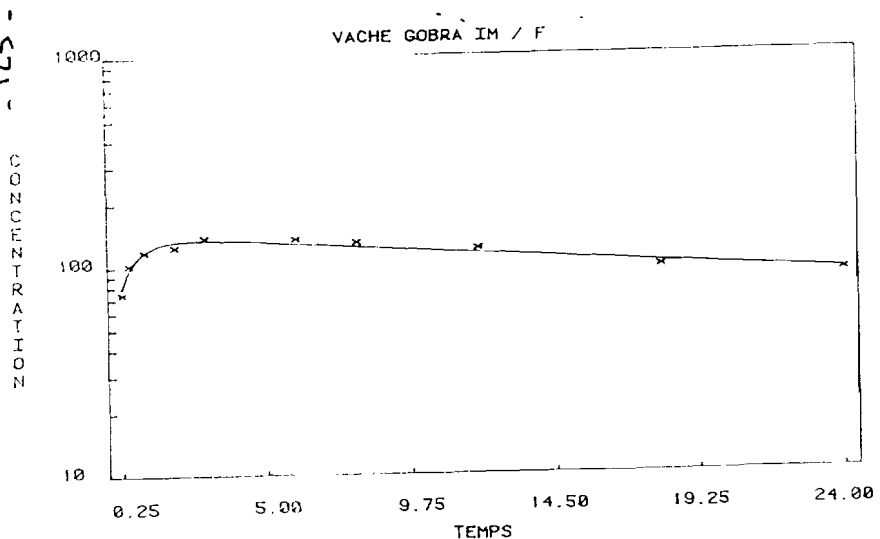


Table of results: VACHE GOBRA IM / F

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase FIRST PHASE

$$Y = 157.61 \exp(-0.0253X) + 87.59 \exp(-0.7360X)$$

SD 0.03 0.002 0.15 0.086

R 0.988 0.980

df 3 3

Half-life [CHEURE] 27.38 0.94

AUC [MG/KG\*HEURE] observed : 2691.735 total : 6167.644

Total clearance/F [\*] : 0.016

Volume of distribution/F [\*\*] : 0.641

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC

[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

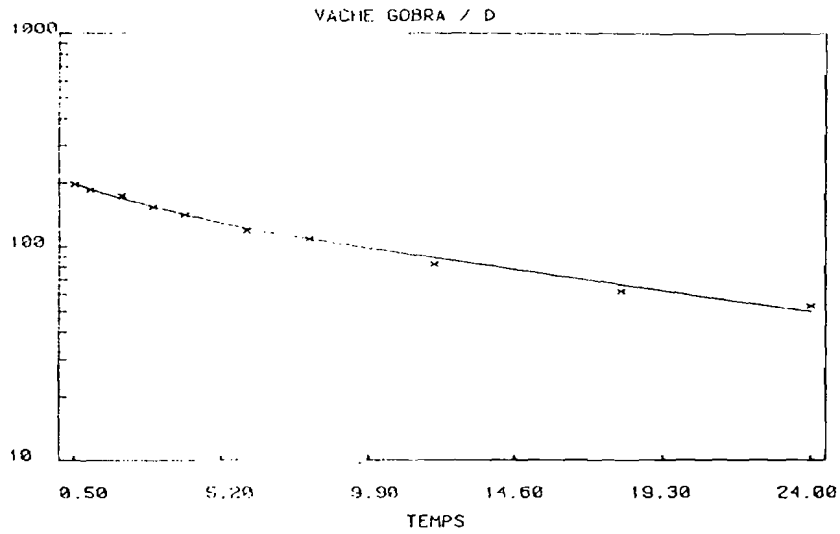


Table of results: VACHE GOBRA / D

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase	FIRST PHASE			
Y=	$154.07 \exp(-0.0470X) + 56.58 \exp(-0.3445X)$			
SD	0.07	0.005	0.09	0.036
K		0.954		0.984
df		3		3
Half-life [HEURE]		14.74		2.01

AUC [MG/L\*HEURE] observed : 2236.003 total : 3416.286

Total clearance/F [L] : 0.029  
Volume of distribution/F [L\*KG] : 0.623

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC  
[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

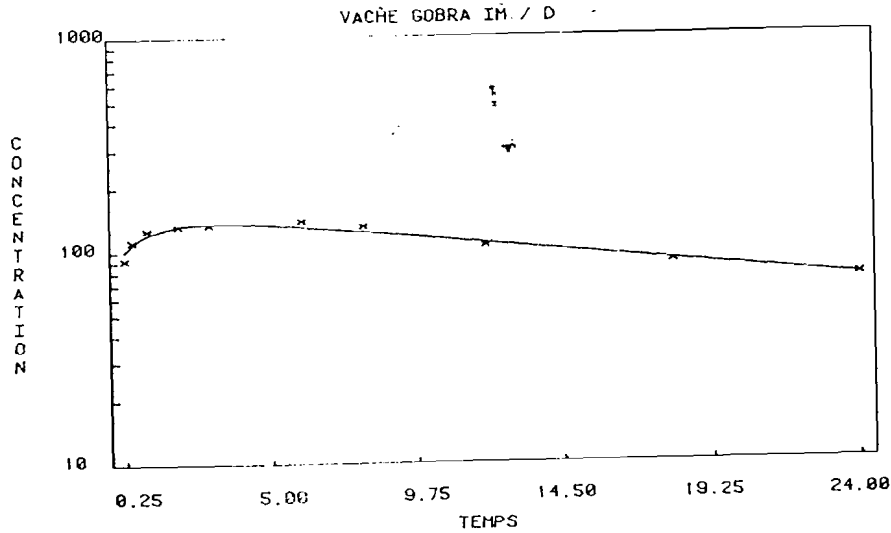


Table of results: VACHE GOBRA IM / D

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase	FIRST PHASE			
Y=	$158.99 \exp(-0.0326X) - 68.00 \exp(-0.7299X)$			
SD	0.05	0.003	0.15	0.134
K		0.979		0.968
df		4		2
Half-life [HEURE]		21.29		0.95

AUC [MG/L\*HEURE] observed : 2547.593 total : 4799.800

Total clearance/F [L] : 0.021  
Volume of distribution/F [L\*KG] : 0.640

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC  
[\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

Table of results: VACHE GOBRA IV / E

Dose [MG/KG] : 100

Terminal Phase	FIRST PHASE		
Y= 246.04exp(-0.0400X) + 49.67exp(-0.1162X)			
SD	0.11	0.007	0.020
R		0.974	0.947
df		2	4
Half-life [HEURE]		17.33	5.96

AUC [MG/L\*HEURE]      observed : 3904.568      total : 6380.402

Total clearance/F [\*] : 0.016  
 Volume of distribution/F [\*\*] : 0.392

[\*] The units are: unit of dose/unit of AUC  
 [\*\*] The units are: unit of dose/unit of concentration

-127-

B I B L I O G R A P H I E

=====

- (1) AIACHE (JM) ; DEVISSAGUET (J.Ph), et GUYOT HERMANN (AM)

Galencia 2 biopharmacie, technique et documentation, 1982, Paris.

- (2) AIACHE (JM) ; BESNER (JG) ; BUKIP et le BLANC

Traité de biopharmacie et pharmacocinétique  
Edition Vigot, 1985, Paris.

- (3) ANIKA (SM), NOUWS (J.F.M.), VANGOGH (H), NIEUWENHUIJS (S)  
VREE (TB) et VANMIERT (A.S.)

Chemotherapy and pharmacokinetics of some antimicrobial agents in healthy dwarf goat and those infected with Ehrlichia phagocytophila (tick-orne fever) Research in Veterinary Science, 1986 ;  
41 : 386-390.

- (4) ANONYME

Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (2ème rapport). Méthodes d'essai toxicologique des additifs alimentaires. OMS. Ser. Rapport technique 1958, n°144.

- (5) ANONYME

Conseil de l'Europe : Accord partiel dans le domaine social et de la santé publique. Résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires d'origine animale. Strasbourg, 1986.

.../...



(6) ANONYME

LABO-Pharma

Problèmes et techniques n° 252, Mars 1976.

(7) ANONYME

Résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées d'origine animale.

Propharmacopca - Note technique n°65.

Bull. de l'ordre des pharmaciens 1979 ; 226 : 1252 - 1259.

(8) ANONYME

Rapport de la 15e session de la Commission du Codex alimentarius, Rome 2-15 juillet 1983, ALINORM 83/43.

F.A.O. ROME 1983.

- (9) BAGOT (JD) Clinical utility and Limitation of pharmacokinetics. Vet. pharmacol tox. 1980 ; 7 (65) : 397 - 413.

(10) BEVILL (RF), DITTERT (LW) et BOURNE (DWA)

Disposition of sulfonamide in food producing animals IV. Pharmacokinetics of sulfamethazine in cattle following administration of intravenous dose and three oral drugs forms-Journal of pharm. Sci - 1977 ; 66 : 619-622;

(11) BEVILL (RE), SHARMA (RM), MEAGHUM (SM) et al

Disposition of sulfonamide in food producing

animals : concentrations of sulfamethazine and its metabolites in plasma urine, and tissues of lambs following intravenous administration. Am. J.Vet. Res. 1977,; 38 : 973-977.

(12) BLOM (L) Plasma half-lives and excretion into egg-white and yolk of three sulfonamides after medication of laying hens-Acta. Pharmacol. Toxicol. 1975 ; 37 : 79-93.

(13) BOICHE (G) Lancement d'un nouveau médicament vétérinaire Alfort ENV 1972 ; 45 p. (these Med. vet.Alfort).

(14) BOURNE (DWA) et al : Dispositoon of sulfonamides in food producing animals pharmacekinetics of sulfamethazine in lambs. Am. J.vet. Res. 1977 ; 38 : 967-972.

(15) BRATTON (AC) et Marshall (EK).  
A new coupling component for sulfanilamide determination Journal of Biol, Chem, 1939 ; 128 : 537-551.

(16) BURGAT-SACAZE  
Risque d'accidents allergiques dus aux résidus. Rec-Méd.-vét. 1981 ; 157 : 187 - 190.

(17) DANTZER (R) - TOUTAIN (P).  
Principes généraux des essais cliniques en thérapeutique vétérinaire dans les essais cliniques des médicaments vétérinaires dans l'es-

pèce bovine. Rôle du praticien.

Société française de buiatrie, Paris, 1978 ;  
9 - 20.

(18) DON BROWN (R.P.), MANO (J.E.) et ESTREP

A basic computer program for obtaining initial polyexponential parameters - Journal of Pharm Sci, 1978 ; 67 : 1687 - 1691.

(19) DOUTRESSOULE (C) L'élevage ovine en A.O.F.

Ed. LAROSE - 1947, Paris.

(20) FLORENT (J.A.) et FLORENT (P.M.)

La terramycine longue action chez le dindon : approche pharmacocinétique - Revue Méd. Vét. 1986 ; 137 : 651 - 667.

(21) FOURTILLAN (J.B.)

Pharmacocinétique de la terramycine longue action - Pfitzer, France, 1983.

(22) FREDERIQUE (R) et SIERGE (G)

GC détermination of levamisol in human plasma. Normalization and reliability of the method. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. 1981 ; 61 (4) : 281 - 288.

(23) GIBALDI (M) et PERRIER (D)

Drug elimination and apparent volume of distribution in multicompartiment system. J.Pharm. Sci, 1972 ; 61 : 952 - 954.

.../...;

- (24) GIBALDI (M) et PERRIER (D)  
Pharmacokinetics. Marcel Dekker Inc - New  
York, 1975.
- (25) GODFRAIN (J.C) Des mesures ou démesures ?  
Revue Méd. Vét. 1980, 67.
- (26) HIRTZ (J) Quelques notions fondamentales en pharmacoci-  
nétique (1)  
La nouvelle presse médicale 25-6-1977 ; 6,  
26 : 2335 - 2338
- (27) HIRTZ (J) Quelques notions fondamentales en pharmacoci-  
nétique (11)  
La nouvelle presse médicale 29-7-1977 ; 6,  
27 : 2431 - 2435.
- (28) HIRTZ (J) et COLL Le langage de la pharmacocinétique.  
Un essai de définition des termes (1ère par-  
tie) Thérapie 1978 ; 33 : 699-711.
- (29) HIRTZ (J) La biodisponibilité biologique des médicaments  
Centre de Recherches Biopharmaceutiques. Ciba  
Geigy 1980 92505, Rueil - Malmaison, France.
- (30) HUGO (C.P) et COLL : Drug Monitoring and pharmacokinetic  
data.  
Pathotox - Publi. Inc. 1980 Illinois.
- (31) KOME (B.B) et GARG (N) Pharmacokinetics and bioavailabi-  
lity of chloramphenicol in normal and febril  
goat. Journal Vét. Pharmacol - therap. 1986,  
9 : 254 - 263.

.../...

- (32) LABAUNE (J.P) : Pharmacocinétique, principes fondamentaux  
Edition Masson, Paris, 1984.
- (33) LACAINE (F) HUGUIER (M) : Le test statistique et l'essai  
thérapeutique comparatif : Concours médical 1982,  
104, 38 : 5533 - 5538.
- (34) LEBEK (G) Thoughts of the medical microbiologist on the use  
of antimicrobial drugs animal.  
Zbl - Bact. Hyg A ; 258 : 135 - 140.
- (35) MILHAUD (G) et PINAULT (L) Législation en pharmacie vétéré-  
riane, 1985 ; polycopié destiné aux étudiants  
de 1ère année de E.N.V. Alfort.
- (36) NAWAZ (M) Pharmacokinetics and urinary excretion of sulfa-  
dimidine in shbeep during summer and winter.  
The veterinary Record, 1983, 16 : 379 - 381.
- (37) NIELSEN (P) The metabolisme of four sulphonamides in cows  
Brochiem J. 1973 ; 136 : 1039 - 1045.
- (38) NOUWS et al Pharmacokinetics and residues of sulfadimidine,  
N<sub>4</sub> acetyl and hydroxy metabolites in food produ6  
cing animals.  
Archiv für lebensmittel hygiene, Mai (June 1986,  
37 : 57-84).

.../...

- (39) NOUWS (J.FM) ; VREE (T.B) ; BAAKTMAN (M) ; DRIESSENS (F) ; BREUKINK (H.J) et MEVIUS (D).

Age and dosage dependency in the plasma disposition and the renal clearance of sulfamethazine and its N<sub>4</sub>-acetyl and hydroxy metabolites in calves and cows. American Journal of veterinary research. Vol. 47, n°3, pp. 642-649, March 1986.

- (40) PUT (J.D) L'antibiothérapie vétérinaire. Les règles ont-elles changé ? Pfizer actualités, 1986, Numéro spécial.

- (41) ROBERT (E.N) Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics and introduction Third edition, Marcel DEKKER, Inc.1986, New York.

- (42) ROWLAND (M) and TOZER (IN)  
Clinical pharmacokinetics, concepts and applications, 1980, Lea and Febiger, USA.

- (43) SALAM ABDULLAH (A) et BAGGOT  
Influence of induced disease on the disposition kinetics of imidocarb in goats  
Journal of Vet. pharmacol therap, 1986, 9, 192 - 197.

(44) SIMKINS (KL) SMITH (J.E) et EGGERT (R.G)

Excretion of Levamisole in milk from cows treated  
with various formulations.

J. Dairy Sci, 1975; 59 (8), 1440 - 1443.

(45) SOMOCYJA

Les résidus pharmaceutiques

Santé du monde 1985, 2, 26 - 27.

(46) TILLEMENT (J.P)

La diffusion des médicaments dans l'organisme.

J. pharmacol. Clin. 1974, 1; 7.- 19.

(47) WAGNER (J.G.) Biopharmaceutics ; absorption aspects.

J. pharm. Sci. 1961, 50 : 359 - 362 .

(48) WAGNER (J.G) et NORTHAM

Estimation of volume of distribution and half life  
of a compound after rapid intraveneuse inject. Jour-  
nal of pharmaceutical Science, 1967, 56, 529-531.

(49) WOESTERNBORGS (R), MICHELSEN et HEYKANTS (J)

Determination of levamisol in plasma and animal  
tissues by G.C. with thermionic Specific detection

J. Chromatogr. Biomed. Appl. 1981, 224 : 25-32.

=====

=====

=====

I N D E X

F I G U R E S

P A G E S

f <sub>1</sub> : Structure de la para-aminobenzène sulfonamide .....	4
f <sub>2</sub> : Structure de la sulfamidochrysoïdine (RUBIAZOL <sup>(R)</sup> ) .....	5
f <sub>3</sub> : Structure de la sulfachrysoïdine .....	5
f <sub>4</sub> : Réduction in vivo de la sulfamidochrysoïdine.....	6
f <sub>5</sub> : Noyau benzénique porteur de 2 fonctions en Para ...	7
f <sub>6</sub> : Structure de la sulfadimidine .....	7
f <sub>7</sub> : Modèle compartimental en IV : évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps .....	32
f <sub>8</sub> : Modèle bicompartimental ouvert en IV, évolution en fonction du temps .....	36
f <sub>9</sub> : Modèle cinétique par voie intra-musculaire .....	40
f <sub>10</sub> : Spectre d'activité de la SDM .....	61
f <sub>11</sub> : Droite d'étalonnage entre 0,50 et 2,5 mg/l .....	74
f <sub>12</sub> : Droite d'étalonnage entre 5 et 25 mg/l .....	75
f <sub>13</sub> : Courbes d'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour les 2 voies d'étude .....	100
f <sub>14</sub> : Evolution des concentrations plasmatiques chez les vaches : voies IV et IM .....	100
f <sub>15</sub> : Evolution des Concentrations plasmatiques après IV.	105
f <sub>16</sub> : Evolution des concentrations plasmatiques chez les 2 espèces en IV .....	105
f <sub>17</sub> : Evolution des concentrations plasmatiques chez les	110

.../...



f<sub>18</sub> : Evolution des concentrations plasmatiques chez les - -  
2 espèces en IM ..... 110

T A B L E A U X

t<sub>1</sub> : Caractéristiques des animaux d'expérience (moutons) . 56  
t<sub>2</sub> : Caractéristiques des vaches gobra ..... 58  
t<sub>3</sub> : Tableau de dilution (A) ..... 65  
t<sub>4</sub> : Tableau de dilution (B) ..... 66  
t<sub>5</sub> : Concentrations des tubes étalon contenant la solution  
fille ..... 67  
t<sub>6</sub> : Concentrations des tubes étalon contenant la solution  
intermédiaire ..... 67  
t<sub>7</sub> : Densités optiques lues à 545 nm pour la solution fil-  
le ..... 71  
t<sub>8</sub> : Densités optiques lues à 545 nm pour la solution in-  
termédiaire ..... 72  
t<sub>9</sub> : Densités optiques lues à 525 nm pour la solution fil-  
le ..... 72  
t<sub>10</sub> : Densités optiques lues à 525 nm pour la solution  
intermédiaire ..... 72  
t<sub>11</sub> : Tableau de dilution pour le calcul des Concentra-  
tions théoriques..... 78  
t<sub>12</sub> : Densités optiques pour le calcul des concentrations  
théoriques ..... 79  
t<sub>13</sub> : Tableau des concentrations expérimentales ..... 80  
t<sub>14</sub> : Tableau des volumes injectés en fonction du poids chez  
les moutons ..... 81

.../...

t <sub>15</sub>	: Tableau des volumes injectés en fonction du temps chez les vaches .....	82
t <sub>16</sub>	: Tableau des prises de sang chez les moutons .....	85
t <sub>17</sub>	: Tableau des prises de sang chez les bovins .....	85
t <sub>18</sub>	: Valeurs des concentrations plasmatiques après administration de la SDM en IV chez les moutons .....	91
t <sub>19</sub>	: Valeurs des concentrations plasmatiques après administration de la SDM en IM chez les moutons .....	92
t <sub>20</sub>	: Paramètre cinétique chez les ovins en IV .....	95
t <sub>21</sub>	: Paramètre cinétique chez les ovins en IM .....	95
t <sub>22</sub>	: Valeurs des concentrations plasmatiques après administration de la SDM en IV .....	96
t <sub>23</sub>	: Valeurs des concentrations plasmatiques après administration de la SDM en IM .....	97
t <sub>24</sub>	: Paramètre cinétique chez les bovins en IV .....	99
t <sub>25</sub>	: Paramètre cinétique chez les bovins en IM .....	99
t <sub>26</sub>	: Valeur des concentrations lactiques après administration en IV .....	102
t <sub>27</sub>	: Valeur des concentrations lactiques après administration en IM .....	103

S C H E M A S

S <sub>1</sub>	: Représentation schématique d'un modèle monocompartimental en IV .....	30
S <sub>2</sub>	: Représentation schématique du modèle bicompartimental ouvert .....	35

T A B L E D E S M A T I E R E S  
=====

INTRODUCTION..... 1

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE  
=====

CHAPITRE I : PHARMACIE CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE  
DE LA SULFADIMIDINE.....4

P A G E S

INTRODUCTION.....	4
I <sub>1-1</sub> Pharmacie chimique .....	7
I <sub>1-1</sub> Structure et préparation .....	7
I <sub>1-1-1</sub> Structure .....	7
I <sub>1-1-1-2</sub> Principes de préparation .....	8
I <sub>1-2</sub> Propriétés physiques et chimiques .....	10
I <sub>1-2-1</sub> Propriétés physiques .....	10
I <sub>1-2-2</sub> Propriétés chimiques .....	11
I <sub>2</sub> Etude biologique .....	11
I <sub>2-1</sub> Métabolisme .....	11
I <sub>2-1-1</sub> Absorption .....	11
I <sub>2-1-2</sub> Distribution .....	12
I <sub>2-1-3</sub> Biotransformation .....	13

.../...

I <sub>2-1-4</sub>	Elimination .....	13
I <sub>2-2</sub>	Activité antimicrobienne .....	14
I <sub>2-3</sub>	Toxicité des sulfamides .....	15
I <sub>2-3-1</sub>	Manifestation de toxicité .....	15
I <sub>2-3-2</sub>	Conséquences de toxicité .....	15
I <sub>2-4</sub>	Utilisation thérapeutique .....	1616
I <sub>2-4-1</sub>	Indications .....	16
I <sub>2-4-2</sub>	: Formes pharmaceutiques et voies d'adminis- tration .....	16
	CONCLUSION .....	17

CHAPITRE II : PRINCIPES DE PHARMACOCINETIQUE 18

	INTRODUCTION .....	18
II <sub>1</sub>	Théorie compartimentale .....	19
II <sub>1-1</sub>	Volume de distribution .....	20
II <sub>1-2</sub>	Constantes de transfert .....	21
II <sub>1-3</sub>	La clairance corporelle .....	21
II <sub>2</sub>	Absorption .....	23
II <sub>3</sub>	La biodisponibilité .....	23
II <sub>4</sub>	Elimination .....	25
II <sub>5</sub>	L'adaptation de posologie .....	27
II <sub>6</sub>	Modèles d'étude pharmacocinétique .....	29
II <sub>6-1</sub>	Modèle à 1 compartiment .....	29

II <sub>6-1-1</sub>	Administration par la voie intraveineuse.....	29
II <sub>6-1-2</sub>	Administration par perfusion intraveineuse ..	33
II <sub>6-2</sub>	Modèle à deux compartiments .....	35
II <sub>6-2-1</sub>	Administration par la voie intraveineuse ..	36
II <sub>6-2-2</sub>	Administration par la voie intramusculaire	39
II <sub>7</sub>	Méthode de calcul de l'aire sous la courbe..	41
	après ajustement de la courbe .....	41
	CONCLUSION .....	42

CHAPITRE III : NOTIONS DE RESIDU DE MEDI-  
CAMENT A USAGE VETERINAIRE ..44

III <sub>1</sub>	Définition .....	44
III <sub>2</sub>	Risques .....	44
III <sub>2-1</sub>	Aspects toxicologiques .....	44
III <sub>2-2</sub>	Aspect microbiologique .....	45
III <sub>2-3</sub>	Aspects immunologiques .....	45
III <sub>3</sub>	Methodologie d'évaluation de la toxicité des résidus .....	46
III <sub>3-1</sub>	Définition et calcul de la DJA .....	48

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE ..... 51  
=====

CHAPITRE I : MATERIEL D'ETUDE ..... 52

I <sub>1</sub> L'antibactérien .....	52
I <sub>2</sub> Matériel de laboratoire .....	52
I <sub>2-1</sub> Les objets de verrerie .....	53
I <sub>2-2</sub> Les appareils .....	53
I <sub>2-3</sub> Divers .....	54
I <sub>3</sub> Les animaux .....	55
I <sub>3-1</sub> Les ovins .....	55
I <sub>3-1-1</sub> Caractéristiques des ovins .....	55
I <sub>3-1-1-1</sub> Race .....	55
I <sub>3-1-1-2</sub> Poids .....	56
I <sub>3-1-1-3</sub> Identification .....	56
I <sub>3-1-2</sub> Mode d'entretien .....	57
I <sub>4</sub> Les bovins .....	57
I <sub>4-1</sub> Caractéristiques .....	57
I <sub>4-1-1</sub> Race .....	57
I <sub>4-1-2</sub> Poids .....	57
I <sub>4-1-3</sub> Identification .....	58
I <sub>4-2</sub> Mode d'entretien .....	58
I <sub>4-3</sub> Problème de la contension .....	59
CHAPITRE II : METHODE D'ETUDE .....	60
=====	

II <sub>1</sub>	Caractérisation du produit utilisé .....	60
II <sub>2</sub>	Principes de dosage de la sulfadimidine .....	62
II <sub>2-1</sub>	Principe de la méthode .....	62
II <sub>2-2</sub>	Réactifs .....	63
II <sub>3</sub>	Courbe d'étalonnage .....	64
II <sub>3-1</sub>	Les concentrations des tubes étalon .....	64
II <sub>3-1-1</sub>	Tableaux de dilution .....	65
II <sub>3-1-2</sub>	Calcul des concentrations des tubes étalon ....	66
II <sub>3-2</sub>	Tracé des courbes d'étalonnage.....	68
II <sub>3-2-1</sub>	Manipulation .....	68
II <sub>3-2-1-1</sub>	Préparation de la solution mère .....	68
II <sub>3-2-1-2</sub>	Préparation des solutions fille et intermé- diaire .....	70 70
II <sub>3-2-1-3</sub>	Préparation des tubes étalon .....	70
II <sub>3-2-1-4</sub>	Détermination des densités optiques .....	71
II <sub>3-2-1-5</sub>	Tracé des courbes d'étalonnage .....	73
II <sub>3-2-1-5-1</sub>	Détermination des équations .....	73
II <sub>3-2-1-5-2</sub>	Choix d'une équation .....	73
II <sub>4</sub>	Détermination du pourcentage de récupération .....	76
II <sub>4-1</sub>	Calcul des concentrations théoiques .....	77
II <sub>4-1-1</sub>	Dilution au demi de la solution intermédiaire ...	77
II <sub>4-1-2</sub>	Préparation des tubes étalons .....	78

II <sub>4-1-3</sub>	Calcul des concentrations .....	78
II <sub>4-2</sub>	Calcul des concentrations expérimentales .....	79
II <sub>4-3</sub>	Calcul du pourcentage de récupération .....	80
II <sub>5</sub>	Administration de la sulfadimidine aux animaux ....	81
II <sub>5-1</sub>	Dose administrée .....	81
II <sub>5-2</sub>	Voies d'administration .....	81
II <sub>5-3</sub>	Lieu de l'injection .....	82
II <sub>6</sub>	Prélèvement de sang .....	83
II <sub>6-1</sub>	Technique de prélèvement .....	83
II <sub>6-2</sub>	Temps des prises de sang .....	83
II <sub>7</sub>	Dosage plasmatique et lacté de la sulfadimidine ....	84
II <sub>7-1</sub>	Dosage plasmatique .....	84
II <sub>7-2</sub>	Dosage lacté .....	87
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION .....		89
=====		
III <sub>1</sub>	Les résultats .....	89
III <sub>1-1</sub>	Chez les ovins .....	90
III <sub>1-1-1</sub>	Concentrations plasmatiques.....	90
III <sub>1-1-2</sub>	Analyse pharmacocinétique des données .....	93
III <sub>1-1-2-1</sub>	Administration intraveineuse .....	93
III <sub>1-1-2-2</sub>	Administration intramusculaire .....	93



III <sub>1-2</sub>	Chez les bovins .....	94
III <sub>1-2-1</sub>	Concentrations plasmatiques .....	94
III <sub>1-2-2</sub>	Analyse pharmacocinétique des données .....	98
III <sub>1-2-3</sub>	Elimination lactière .....	98
III <sub>2</sub>	Discussion .....	101
III <sub>2-1</sub>	Chez les ovins .....	104
III <sub>2-2</sub>	Chez les bovins .....	108
III <sub>2-3</sub>	Chez les deux espèces .....	109
III <sub>2-4</sub>	L'élimination lactière .....	111
III <sub>2-5</sub>	Adaptation d'une posologie .....	112
	CONCLUSION GENERALE .....	114
	ANNEXE .....	116
	BIBLIOGRAPHIE .....	128
	INDEX .....	136

S E R M E N T D E S V E T E R I N A I R E S D I P L O M E S

---

D E D A K A R

-----

"Fidèlement attaché aux directives de Claude BOURGELAT,  
Fondateur de l'Enseignement Vétérinaire dans le monde, je promets  
et je jure devant mes maîtres et mes aînés :

- D'avoir en tous moments et en tous lieux le souci de la dignité et de l'honneur de la Profession Vétérinaire.
- D'observer en toutes circonstances les principes de correction et de droiture fixés par le code déontologique de mon pays.
- De prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que l'on peut faire.
- De ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à la générosité de ma patrie et à la sollicitude de tous ceux qui m'ont permis de réaliser ma vocation.

"QUE TOUTE CONFIANCE ME SOIT RETIREE S'IL ADVIENNE QUE JE ME PARJURE".

Le Candidat

VU  
POUR LE DIRECTEUR  
de l'Ecole Inter-Etats des  
Sciences et Médecine Vétérinaires

Pour LE PROFESSEUR RESPONSABLE  
de l'Ecole Inter-Etats des  
Sciences et Médecine Vétérinaires

VU  
LE DOYEN  
de la Faculté de Médecine  
et de Pharmacie

LE PRESIDENT DU JURY

Vu et permis d'imprimer-----

Dakar, le \_\_\_\_\_

LE RECTEUR, PRESIDENT DE L'ASSEMBLEE DE L UNIVERSITE  
DE DAKAR