



**INFLUENCE DE LA DOSE SUR LA PHARMACOCINETIQUE
DE LA SULFADIMIDINE CHEZ LES OVINS
DU BURKINA FASO**

THESE

022 1989-07-19
VETERINAIRE
BIBLIOTHEQUE

présentée et soutenue publiquement le 19 Juillet 1989
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

par

HAMED DIARRA

né le 22 Novembre 1963 à Ouagadougou (BURKINA FASO)

- Président du Jury** : M. Ibrahima WONE
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
- Rapporteur**
Directeur de Thèse : M. François Adebayo ABIOLA
Professeur agrégé à l'E.I.S.M.V de Dakar
- Membres** : M. Papa El Hassan DIOP
Professeur agrégé à l'E.I.S.M.V de Dakar
: M. Germain J. SAWADOGO
Professeur agrégé à l'E.I.S.M.V de Dakar

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT (1988-1989)

I - PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1 - ANATOMIE-HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

Kondi M. AGBA	Maître de Conférences Agrégé
Jacques ALAMARGOT	Assistant
Pathé DIOP	Moniteur

2 - CHIRURGIE-REPRODUCTION

Papa El Hassan DIOP	Maître de Conférences Agrégé
Franck ALLAIRE	Assistant
Moumouni OUATTARA	Moniteur

3 - ECONOMIE - GESTION

Cheikh LY	Assistant
-----------	-----------

4 - HYGIENE ET INDUSTRIE DES DENREES
ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE (HIDAOA)

Malang SEYDI	Maître de Conférences Agrégé
Serge LAPLANCHE	Assistant
Saïdou DJIMRAO	Moniteur

5 - MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-
PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Justin Ayayi AKAKPO	Professeur
Mme Rianatou ALAMBEDJI	Assistante
Pierre BORNAREL	Assistant de recherches
Julien KOULDIATI	Moniteur

6 - PARASITOLOGIE-MALADIES PARASITAIRES-ZOOLOGIE

Louis Joseph PANGUI	Maître de Conférences Agrégé
Jean BELOT	Maître-Assistant
Sahidou SALIFOU	Moniteur.

7 - PATHOLOGIE MEDICALE-ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ET CLINIQUE AMBULANTE

Théodore ALOGNINOUIWA	Maître de Conférences Agrégé
Roger PARENT	Maître-Assistant
Jean PARANT	Maître-Assistant
Jacques GODFJOID	Assistant
Yalacé Y. KABORET	Assistant
Ayao MISSOHO	Moniteur

8 - PHARMACIE - TOXICOLOGIE

François A. ABIOLA	Maître de Conférences Agrégé
Lassina OUATTARA	Moniteur

9 - PHYSIOLOGIE-THERAPEUTIQUE-
PHARMACODYNAMIE

Alassane SERE	Professeur
Moussa ASSANE	Maître-Assistant
Mouhamadou M. LAWANI	Moniteur

10 - PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES
ET MEDICALES

Germain Jérôme SAWADOGO	Maître de Conférences Agrégé
Samuel MINOUNGOU	Moniteur

11 - ZOOTECHEMIE-ALIMENTATION

Kodjo Pierre ABASSA	Chargé d'Enseignement
Moussa FALL	Moniteur

- CERTIFICAT PREPARATOIRE AUX ETUDES VETERINAIRES (CPEV)

Lucien BALMA	Moniteur
--------------	----------

.../...

II - PERSONNEL VACATAIRE

- BIOPHYSIQUE

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
Alain LECOMTE	Maître-Assistant 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-PEDOLOGIE

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

- ECONOMIE GENERALE

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

- SOCIOLOGIE RURALE

Oussouby TOURE	Sociologue - Centre de Suivi écologique L.N.E.R.V - HANN
----------------	---

.../...

III - PERSONNEL EN MISSION (prévu pour 1988-1989)

- PARASITOLOGIE

L. KILANI

Professeur
ENV Sidi Thabet (TUNISIE)

S. GEERTS

Professeur Institut Médecine
Vétérinaire Tropicale ANVERS
(BELGIQUE)

- PATHOLOGIE PORCINE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A. DEWAELE

Professeur
Faculté Vétérinaire de CURGHEM
Université de Liège (BELGIQUE)

- PHARMACODYNAMIE GENERALE

ET SPECIALE

P. L. TOUTAIN

Professeur
Ecole Nationale Vétérinaire
TOULOUSE (FRANCE)

- MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE

Mlle Nadia HADDAD

Maître de Conférences Agrégée
ENV Sidi Thabet (TUNISIE)

- PHARMACIE-TOXICOLOGIE

L. El BAHRI

Maître de Conférences Agrégé
ENV Sidi Thabet (TUNISIE)

Michel Adelin J. ANSAY

Professeur Faculté de Médecine
Vétérinaires
Université de Liège (BELGIQUE)

- ZOOTECHE-ALIMENTATION

R. WOLTER

Professeur
ENV Alfort (FRANCE)

R. PARIGI BINI

Professeur Faculté des
Sciences Agraires
Université de PADOUE (ITALIE)

R. GUZZINATI

Technicien de laboratoire
Faculté des Sciences Agraires
Université de Padoue (ITALIE)

- INFORMATIQUE STATISTICIENNE

Dr G. GUIDETTI

Technicien de la Faculté
des Sciences Agraires
Université de PADOUE
(ITALIE)

- BIOCHIMIE

A. RICO

Professeur
E N V TOULOUSE
(FRANCE)

J E

D E D I E

C E

T R A V A I L

A Dieu le Tout-Puissant

A mon père et à ma mère

Je vous dois beaucoup, je le sais, car vous avez toujours souffert pour moi.

Voici aujourd'hui un fruit de vos sacrifices consentis.

Trouvez-y l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon amour filial.

A Soeur Michèle KANTIONO

Seconde maman pour moi, tu as su aux moments les plus difficiles te sacrifier à mes besoins tant matériels que moraux. Je souhaite que tu trouves ici la justification de tes efforts.

A Mr Lansina Bakary et famille

Avec vous, j'ai vécu des moments inoubliables d'une vie familiale chaleureuse à Dakar. Que ce travail vous apporte le faible témoignage de ma profonde affection.

A mes frères et soeurs

L'union fait la force. Ce travail est le vôtre. Qu'il vous incite à mieux faire et qu'il soit pour vous un faible témoignage de mon grand amour fraternel.

A Mme Marie Madeleine THIAM et famille

Grâce à vous, je ne me suis jamais senti loin de mon pays. Profonde affection et sincères remerciements.

A Mr Aboubacar OUEDRAOGO et famille

Profonde gratitude

A Tonton Téléphore Vago et famille

Pour tous les soins dont vous entourez ma famille. Trouvez dans ce travail toute mon affection.

A Tonton Dahourou

Ton apport décisif à mon orientation en médecine vétérinaire a été pour moi un tournant important.

Profonde reconnaissance.

*À mes oncles et tantes
Éternelles reconnaissances.*

*À Mr Compaoré Goama
Pour toute l'affection que vous portez en moi.
Parfaite reconnaissance et attachement indéfectible.*

*À Mr Zerbo Mamadou et famille
Meilleurs souvenirs.*

*À mes cousins et cousines
Pour l'unité de la famille.*

*À tous mes amis et amies
Puisse ce travail consolider nos liens.*

*Aux "villageois"
Pour que de notre amitié, naisse celle de nos enfants.*

*À tous mes promotionnaires
Pour les années passées ensemble.*

À tous les étudiants Burkinabé à Dakar.

À tous les étudiants vétérinaires de l'E.I.S.M.V.

À mon pays le BURKINA-FASO

Au Ministère Français de la Coopération

À mon pays hôte : le SENEGAL

**
*
**

A NOS MAITRES ET JUGES

- *Monsieur le Professeur Ibrahima WONE*
Vous avez accepté avec un manifeste plaisir la présidence de notre jury de thèse.
Sentiments respectueux.

 - *Monsieur le Professeur agrégé François Adebayo Abiola*
Vous nous avez inspiré ce sujet de thèse.
Vos conseils de maître averti et votre disponibilité illimitée ont été d'un précieux concours dans l'élaboration de ce travail.
Hommage respectueux.

 - *Monsieur le Professeur agrégé Papa El Hassan DIOP*
Malgré vos nombreuses occupations, vous avez accepté de participer à notre jury de thèse.
Sincère gratitude pour votre précieux enseignement.

 - *Monsieur le Professeur agrégé Germain Sawadogo*
C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi les membres de notre jury de thèse.
Profonde reconnaissance.
-

NOS REMERCIEMENTS

- Au Docteur Abou Bado
- Au personnel de la Clinique Vétérinaire de Ouagadougou
- Au personnel du Laboratoire d'Analyse et de Diagnostic Vétérinaire de Ouagadougou
- Au Service provincial d'élevage du Houet
- A tous ceux qui m'ont permis de réaliser ce travail.

"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>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	2
<u>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</u>	3
CHAPITRE I : PHARMACIE CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA SULFADIMIDINE	4
I.1 - Pharmacie chimique	6
I.1.1 - Structure et préparation	6
I.1.1.1 - Structure	6
I.1.1.2 - Principes de préparation	7
I.1.2 - Propriétés physiques et chimiques	9
I.1.2.1 - Propriétés physiques	9
I.1.2.2 - Propriétés chimiques	10
I.2 - Propriétés biologiques	10
I.2.1 - Pharmacocinétique	10
I.2.1.1 - Absorption	10
I.2.1.2 - Distribution	11
I.2.1.3 - Biotransformation	12
I.2.1.4 - Elimination	16
I.2.2 - Activité antimicrobienne	16
I.2.3 - Toxicité des sulfamides	17
I.2.3.1 - Manifestations de toxicité	17
I.2.3.2 - Conséquences de toxicité	18
I.2.4 - Utilisation thérapeutique	18
I.2.4.1 - Indications	18
I.2.4.2 - Formes pharmaceutiques et voies d'administration	19
CHAPITRE II : NOTIONS FONDAMENTALES DE LA PHARMACOCINETIQUE	20
II.1 - Théorie compartimentale	20
II.1.1 - Volume de distribution (Vd)	21
II.1.2 - Echanges entre compartiments	22
II.1.3 - La clairance corporelle	22
II.2 - Absorption	23
II.3 - Biodisponibilité	23
II.4 - Elimination	24

II.5 - Modèle pharmacocinétique	24
II.5.1 - Modèle à un compartiment	25
II.5.1.1 - Administration par la voie intraveineuse	25
II.5.1.2 - Administration par perfusion intraveineuse	27
II.5.2 - Modèle bicompartimental	27
II.5.2.1 - Administration par voie intraveineuse ..	28
II.5.2.2 - Administration par voie intramusculaire	30
II.6 - La méthode de calcul de l'aire sous la courbe après ajustement de la courbe	31
 <u>DEUXIEME PARTIE</u> : ETUDE EXPERIMENTALE	 32
 CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE D'ETUDE	 33
I.1 - Matériel d'étude	33
I.1.1 - L'antibactérien	33
I.1.2 - Matériel de laboratoire	33
I.1.3 - Les animaux	34
I.1.3.1 - Les ovins	34
I.1.3.1.1 - Caractéristiques des ovins	34
I.1.3.1.1.1 - Race Djallonké de savane .	34
I.1.3.1.1.2 - Poids des animaux	35
I.1.3.1.1.3 - Identification	35
I.1.3.1.2 - Mode d'entretien	35
I.1.3.2 - Les bovins	36
I.1.3.2.1 - Caractéristiques	36
I.1.3.2.1.1 - Poids des bovins	36
I.1.3.2.1.2 - Identification	36
I.1.3.2.2 - Mode d'entretien	36
I.2 - Méthode d'étude	37
I.2.1 - Caractéristique du produit utilisé	37
I.2.2 - Principe de dosage de la SDM	37
I.2.2.1 - Principe de la méthode	37
I.2.3 - La courbe d'étalonnage	38
I.2.3.1 - Les concentrations des tubes étalon	38
I.2.3.1.1 - Tableaux de dilution	38
I.2.3.1.2 - Calcul des concentrations des tubes étalon	39

INTRODUCTION

*
*
*

Il y a encore quelques années en médecine vétérinaire, l'étude des médicaments était surtout basée sur la pharmacodynamie, c'est-à-dire l'effet sur l'organe et sur l'animal entier.

De nos jours, nous assistons, dans le domaine thérapeutique, à une orientation de la recherche vers des techniques de dosage des médicaments dans les liquides biologiques, en vue de suivre leur séjour dans l'organisme ; c'est l'avènement de la pharmacocinétique.

En étudiant l'évolution dans le temps des processus physiques et chimiques auxquels est soumis un médicament lorsqu'il est administré, la pharmacocinétique permet une utilisation beaucoup plus rationnelle des médicaments ne s'appuyant plus seulement sur des données bactériologiques.

Par ailleurs, outre l'activité thérapeutique d'un médicament, il faut éventuellement considérer ses effets toxiques, car il est pratiquement impossible d'obtenir des aliments d'origine animale ne contenant aucun résidu pharmaceutique.

Il en résulte l'urgent besoin de processus, permettant d'évaluer judicieusement la sécurité des résidus des médicaments à usage vétérinaire.

Cependant, de sérieuses lacunes entachent les méthodes d'évaluation en santé publique des 200-300 produits utilisés en médecine vétérinaire.

Malgré tout, on dispose de renseignements suffisants pour protéger les consommateurs contre la nocivité des résidus, par exemple en fixant le délai à respecter entre l'administration d'un médicament à l'animal et à l'abattage ou la traite.

Nous sommes peut-être loin du jour où seront connus tous les paramètres de la difficile équation risque/sécurité des résidus.

Malgré tout, les progrès de ces dernières années nous encouragent à combler les lacunes subsistantes par des faits nouveaux et des hypothèses scientifiques saines.

Nous avons donc entrepris des études sur l'influence de la dose sur la pharmacocinétique de la sulfadimidine chez les ovins. Ce plan que nous adopterons, comprendra deux parties :

- une étude bibliographique
 - une étude expérimentale.
-

P R E M 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 est subdivisée
en deux chapitres :

- Pharmacie chimique et biologique de la Sulfadimidine
- Notions fondamentales de la pharmacocinétique.

CHAPITRE I : PHARMACIE CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA
SULFADIMÉRAZINE

La sulfadimérazine ou sulfaméthazine ou sulfadimidine est une sulfonamide antibactérienne. Sur le plan structural, c'est un ensemble de composés organiques obtenus par synthèse et caractérisés par la présence d'une fonction sulfonamide $\text{SO}_2 \text{NH}_2$.

Comme toutes les sulfonamides antibactériennes, la sulfadimérazine dérive d'une structure para-amino-benzène sulfonamide diversement substituée en R_1 ou R_4 représentée par la figure 1.

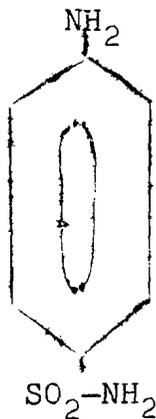


Figure 1 : Structure de la para-amino-benzène sulfonamide

Sur le plan biologique, les sulfonamides antibactériennes sont douées de propriétés bactériostatiques à large spectre et par une action antiparasitaire.

L'importance de la sulfamidothérapie est d'abord liée à son historique.

En 1904, EHRLICH, travaillant sur des colorants azoïques émet l'hypothèse que l'action antiseptique de ces colorants est liée à leur propriété tinctoriale (n'agit que ce qui se fixe).

En 1932, KLARER et MIEITSCH préparent un colorant rouge, la para-sulfamidochrysoïdine (PRONTOSIL ND) (figure 2).

En 1935, DOMAKG, inspiré des travaux de KLARER et MIEITSCH, découvre que la para-sulfamidochrysoïdine guérit des souris infectées avec des streptocoques.

Cette même année, la para-sulfamidochrysoïdine (PRONTOSIL ND) est utilisée en thérapeutique humaine, ainsi qu'un dérivé soluble synthétisé (RUBIAZOL ND) (figure 3).

1935 a ainsi marqué une date très importante pour la thérapeutique anti-infectieuse.

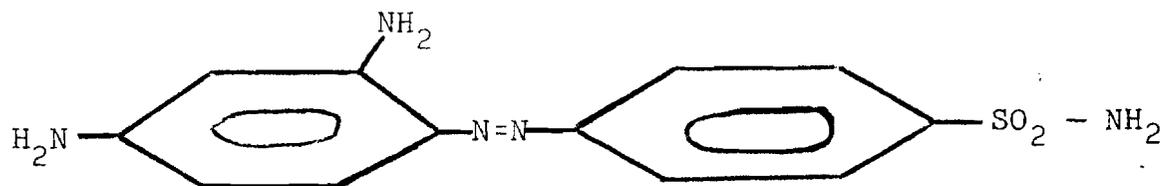


Figure 2 : Structure de la para-sulfamidochrysoïdine (PRONTOSIL ND)

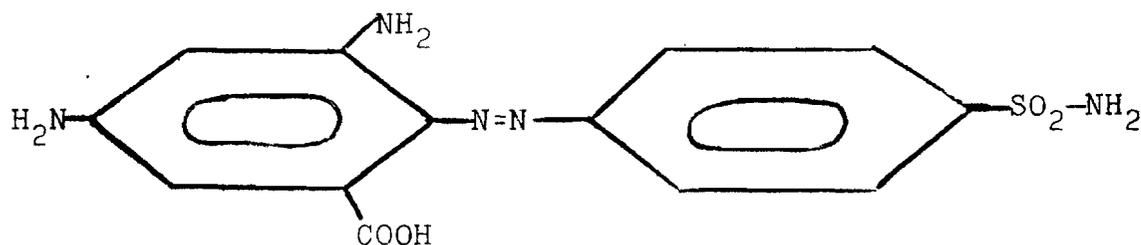


Figure 3 : Structure de la sulfachrysoïdine (RUBIAZOL ND)

En 1937, une équipe dirigée par le professeur TREFOUEL, découvre que l'action antibactérienne de la para-sulfamidochrysoïdine est due au para-amino-benzène sulfonamide ou sulfanilamide ou 1162 F. Dans l'organisme, ce composé est libéré par réduction enzymatique avec la rupture de la fonction azoïque réunissant les deux noyaux benzéniques (figure 4).

A l'époque c'est une grande découverte, car pour la première fois, on aboutit à une activation après biotransformation.

En 1940, WOOD et FILDES montrent que l'activité antibactérienne, est due à une analogie structurale entre l'acide para-amino-benzoïque et la sulfanilamide. C'est également une grande découverte en son temps, car pour une première fois, on établit une relation entre la structure d'une molécule et son activité.

Jusqu'en 1945, où l'emploi de la pénicilline se généralise, les sulfamides sont les seuls produits antibactériens.

A partir de la sulfanilamide, de multiples dérivés diversement substitués ont été préparés afin d'accroître l'activité, la durée d'action et de diminuer la toxicité. Parmi ceux-ci, nous avons la sulfadimérazine.

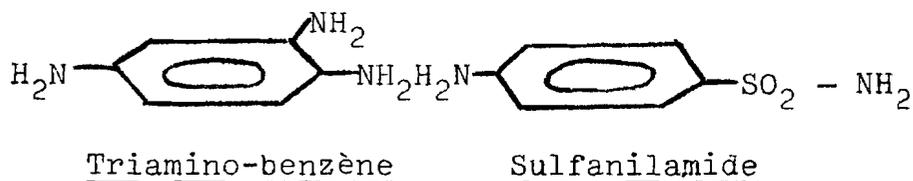
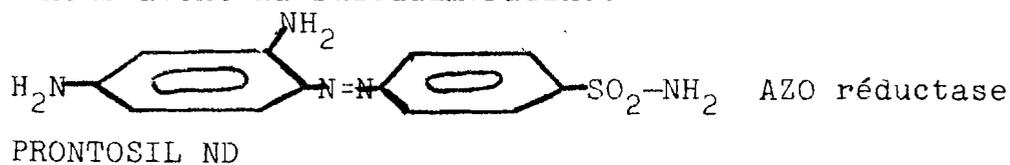


Figure 4 : Réduction in vivo de la para-sulfamidochrysofidine

I.1 - PHARMACIE CHIMIQUE

I.1.1 - Structure et préparation

I.1.1.1 - Structure

Les sulfamides sont 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, conduisant à la formule générale (figure 5).

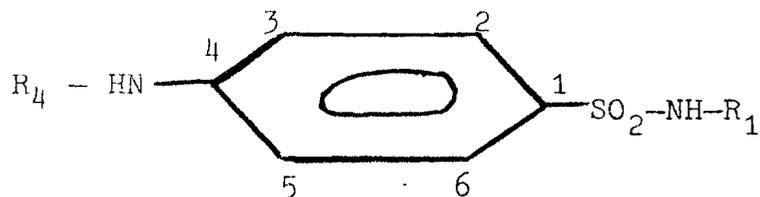


Figure 5 : Noyau benzène porteur de deux fonctions azotées en para

La sulfadimidine est un dérivé sulfamido substitué où $R_4 = H$ et R_1 un dérivé de la pyrimidine (figure 6).

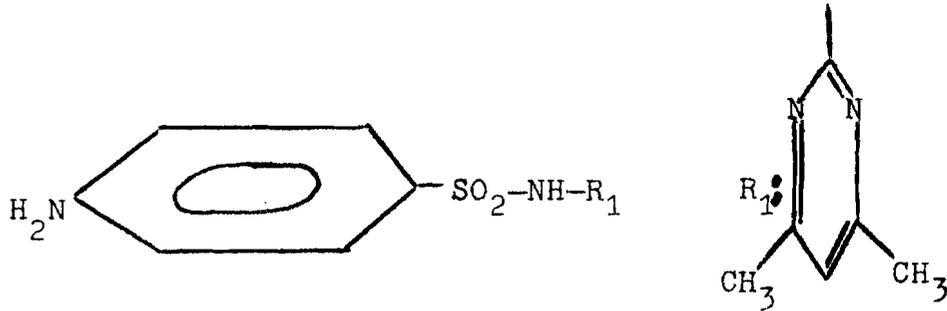


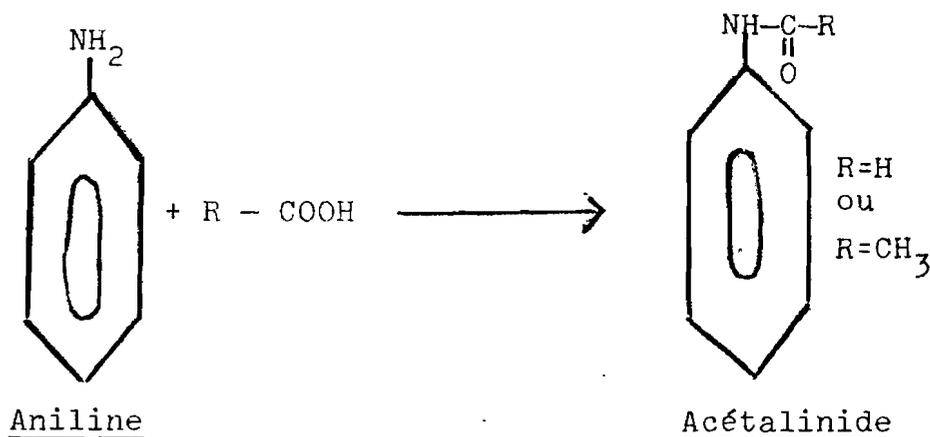
Figure 6 : Structure de la sulfadimidine

En somme, la sulfadimidine est une amino-4-Benzène-Sulfamido-2 Diméthyl-4,6 pyrimidine.

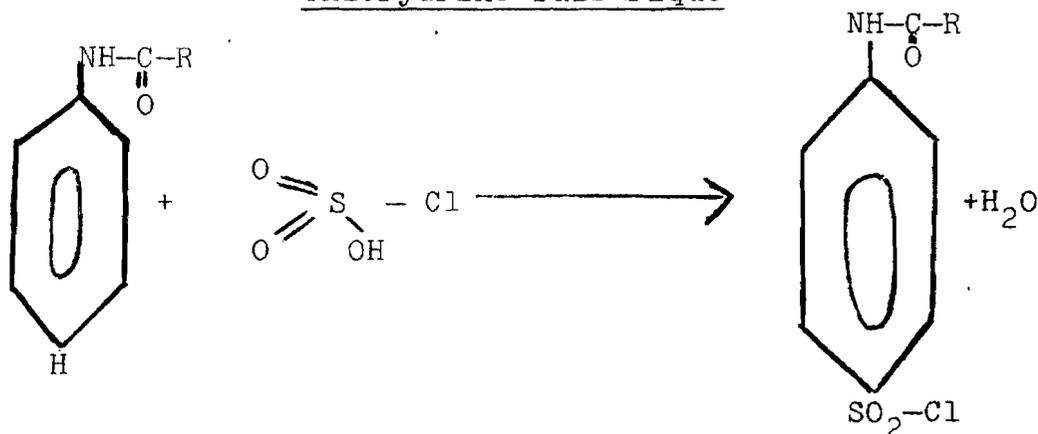
I.1.1.2 - Principes de préparation

La préparation industrielle des sulfamides antibactériens se réalise généralement à partir de l'aniline et comprend quatre phases :

- 1ère phase : protection de la fonction aminée par acétylation

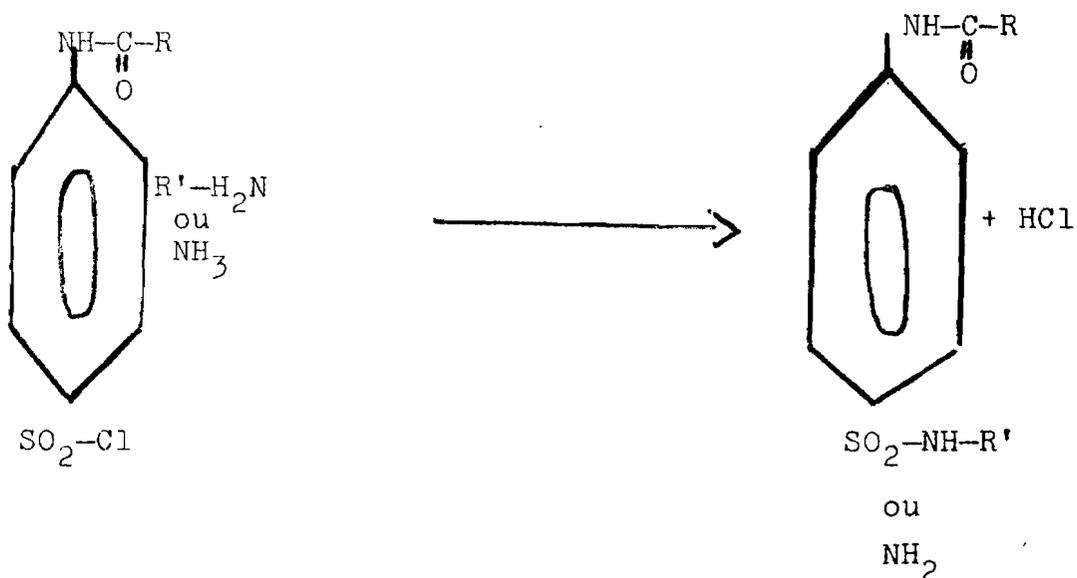


- 2ème phase : préparation du sulfochlorure par action de la chlorure sulfurique

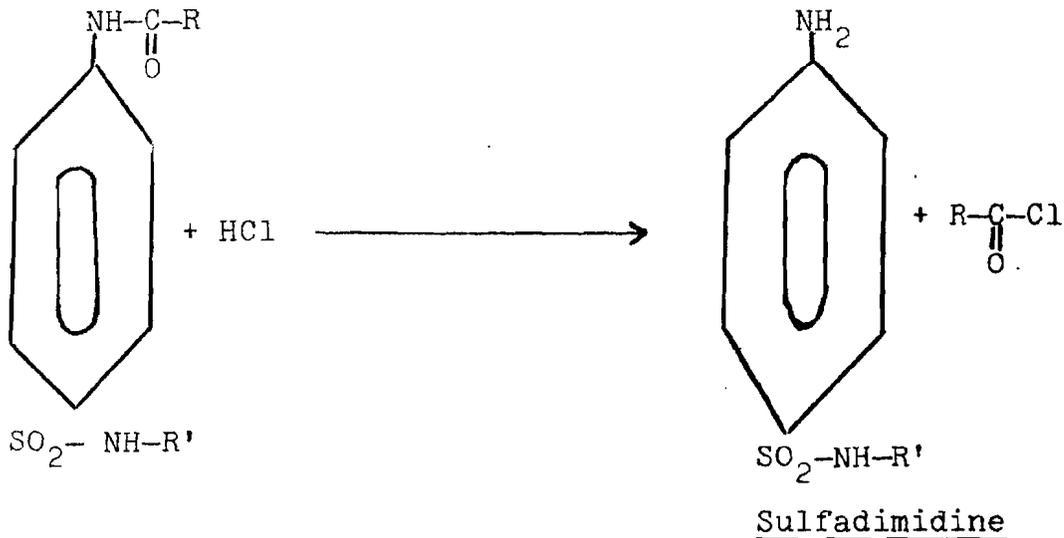


Le para-acétamido-benzène sulfochlorure issu de cette action constitue le produit de base pour l'obtention de nombreux sulfamides.

- 3ème phase : condensation avec une amine ou l'ammoniaque



- 4ème phase : Libération de la fonction amine par hydrolyse acide



Il existe d'autres procédés de préparation notamment celui qui fait 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.1.2 - Propriétés physiques et chimiques

- Propriétés physiques

Aspect : La sulfadimidine se présente sous forme de poudre microcristalline blanchâtre, ou blanc-jaunâtre, inodore, de saveur légèrement amère et dont le poids moléculaire est de 278,3 (C₁₂H₁₄O₂N₄S).

Point de fusion : Propre à chaque dérivé, la sulfadimidine a un point de fusion voisin de 198°C.

Solubilité

Eau à 100°C	soluble
Alcool à 90°C	soluble
Acétone	soluble
Chloroforme	peu soluble
Eau	très peu soluble
Ether	très peu soluble.

Spectre UV : En solution alcoolique, les sulfamides présentent un spectre d'absorption dérivant de celui du benzène, modifié spécifiquement par le groupement R_1 qui influence la délocalisation des électrons du cycle.

Ces spectres présentent de nombreuses bandes d'absorption et sont utilisés dans le cadre des identifications de la pharmacopée. La sulfadimidine présente une absorption maximale à 242 nm.

I.1.2.2 - Propriétés chimiques

Composés amphotères, les sulfamides présentent des propriétés de base très faibles par leur fonction amine primaire, et surtout des propriétés d'acide faible, par leur fonction sulfonamide. D'où l'obtention de sels alcalins (notamment sodiques) utilisés en thérapeutique pour la réalisation de solutés injectables. Au pH physiologique (7,4), le caractère acide faible l'emporte sur le caractère base faible.

I.2 - PROPRIETES BIOLOGIQUES

I.2.1 - Pharmacocinétique

Le caractère acide faible des sulfamides va se retrouver au niveau de toutes les étapes de la pharmacocinétique.

I.2.1.1 - Absorption

Elle est liée au pH du milieu (muqueuses intestinale et gastrique pour la voie orale, muscle pour la voie musculaire...), mais aussi au degré d'ionisation et à la liposolubilité du dérivé, donc son pKa.

La sulfadimidine qui se comporte comme un acide faible avec un pKa de 7,4 sera bien absorbée per os. L'absorption par la voie orale de la sulfadimidine est toujours rapide et presque complète (80-90%) au niveau des muqueuses digestives.

L'absorption par voie parentérale est très rapide. Les voies intramusculaire et sous-cutanée sont surtout préférées pour les solutions de sel de sulfadimidine, si le pH de la solution n'est pas trop alcalin.

L'injection intraveineuse de la sulfadimidine supprime la phase d'absorption ; elle est à conseiller pour les solutions de sels de sulfadimidine.

I.2.1.2 - Distribution

Après administration et résorption, la sulfadimidine gagne la circulation sanguine où elle existe sous deux formes :

- une forme libre active
- une forme liée aux protéines plasmatiques.

Fixation aux protéines plasmatiques

La faible fixation aux protéines sanguines de la sulfadimidine (50-60 p.100) est responsable en partie de sa demi-vie plasmatique. C'est pourquoi la sulfadimidine est classée parmi les sulfamides semi-retard.

La fraction liée est généralement plus riche en forme acétylée inactive que la forme libre. Cette fixation est réversible, et fractions libre et liée sont en équilibre constant.

Diffusion dans l'organisme

Comme tous les sulfamides, la sulfadimidine diffuse dans tous les liquides et tissus. Mais le temps au bout duquel les taux sériques et tissulaires sont en équilibre, varie en moyenne de 2 à 4 heures.

La plèvre, le péritoine, la synoviale, la prostate et les vésicules séminales, l'humeur aqueuse, le lait, le liquide céphalo rachidien sont atteints par la sulfadimidine.

Sa concentration est comprise entre 50 et 80% du taux sérique. Mais comme le taux des protéines de ces liquides est généralement bas, la sulfadimidine y est présente sous forme libre, active. La sulfadimidine traverse rapidement le placenta et les taux sériques du fœtus sont compris entre 50 et 90% de ceux de la mère.

1.2.1.3 - Biotransformations

Les sulfamides subissent dans l'organisme une transformation métabolique variable suivant le produit, la voie d'administration, l'espèce animale et la dose administrée.

Les réactions de biotransformation les plus importantes, subies par la sulfadimidine (SDM) dans l'organisme, sont représentées soit par une hydroxylation au niveau de l'hétérocycle pyrimidinique ou par acétylation au niveau du foie [5], [6].

NOUWS [20], en travaillant sur différentes espèces animales en Europe montre dans la figure 7 que la SDM peut être transformée par hydroxylation au niveau des carbones 5 et 6 du cycle pyrimidinique donnant les métabolites 5-OH-sulfadimidine et 6-OH-méthyl-sulfadimidine ou par acétylation donnant le N₄-acétyl sulfadimidine.

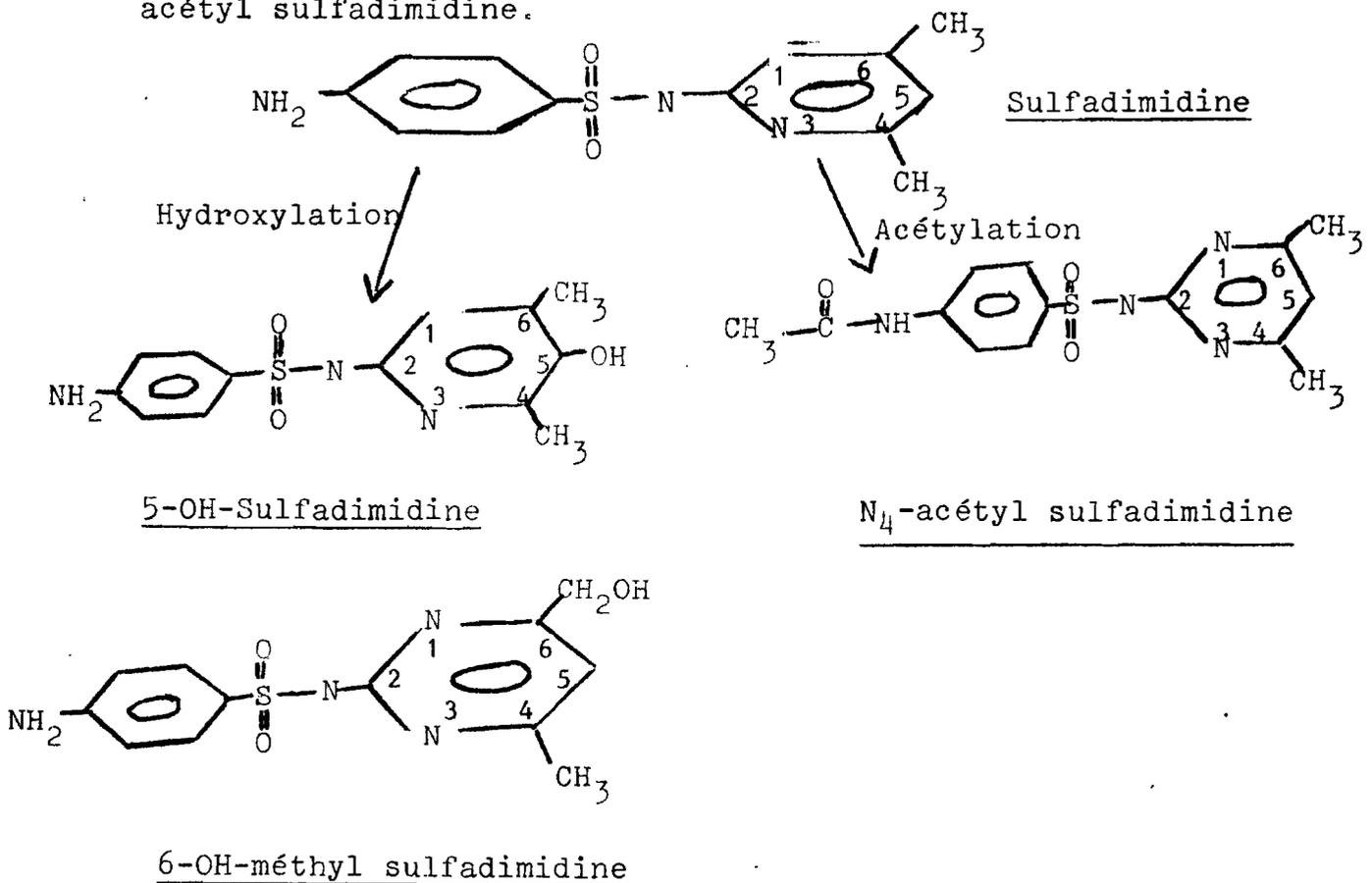


Figure 7 : Structures moléculaires de la SDM, son 5-OH-4,6-diméthyl pyrimidine (5 OH), son 6-OH-méthyl-4-méthyl pyrimidine (CH₂OH), son N₄-acétyl métabolite (N₄-SDM)

Source [20]

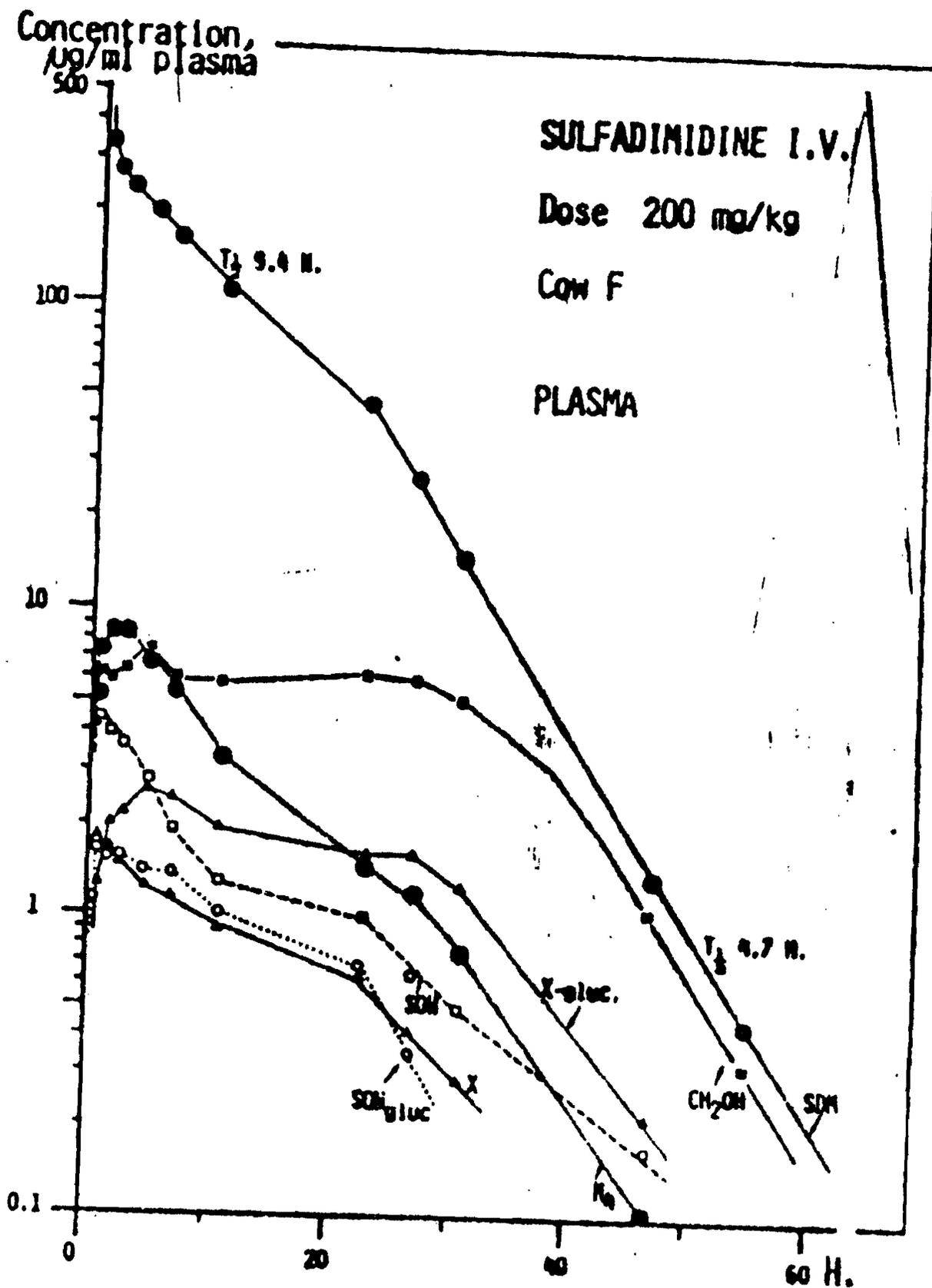


Figure 9 : Courbes de concentration plasmatique de la sulfadimidine et ses métabolites chez une vache après une injection IV à 200 mg/kg

Source [20]

L'orientation des biotransformations vers l'hydroxylation ou l'acétylation peut être liée à l'espèce animale [20]. C'est ainsi que chez les ruminants et le cheval, l'hydroxylation l'emporte sur l'acétylation alors que chez le porc l'acétylation est prédominante. Cependant, chez les espèces à hydroxylation dominante, grâce à certains facteurs, l'hydroxylation au niveau 5 domine sur l'hydroxylation au niveau 6 (cas du cheval) ou vice-versa (cas des ruminants).

La dose utilisée joue également un rôle très important dans l'orientation de la biotransformation de la SDM. Nous avons résumé dans le tableau 1, la corrélation existant entre le pourcentage des métabolites formés et la demi-vie d'élimination chez différentes espèces animales européennes en fonction de la dose administrée.

Espèce animale	Dose	$T_{1/2}^{\beta}$	%N ₄ -SDM	% SCH ₂ OH	% SOH(+gluc)
Veau	10	3,5	13	50	14
	100	15	34	26	6
Vache	10	3,5	7,2	50,5	18
	100	12	9	26	8
Porc	20	9-14	41,0	18,7	4,7
Chèvre	100	2,7-3,8	4,5	28,2	30,9
Cheval	200	9,5	1,4	0,25	12,7

Tableau 1 : Influence de la dose sur le pourcentage des métabolites formés et la demi-vie d'élimination chez différentes espèces

Source [20]

Il ressort donc qu'aux faibles doses (10 mg/kg) chez le veau et la vache, nous avons une fraction très élevée en dérivés hydroxylés responsables de la brève demi-vie d'élimination. Alors qu'à 100 mg/kg, ces dérivés hydroxylés chutent et on note une augmentation des acétylés non solubles, d'où la demi-vie longue.

Pourtant après une administration intraveineuse à la dose de 200 mg/kg chez la vache, la courbe de concentration plasmatique de la SDM inscrite dans la figure 9, montre une concentration fixe de plasma en SCH_2OH résultant de la capacité limitée d'hydroxylation de la SDM.

En effet, aux fortes doses d'administration (200 mg/Kg), les enzymes responsables de l'hydroxylation sont saturées de sorte qu'elle ne se réalise plus.

I.2.1.4 - Elimination

La sulfadimidine est principalement excrétée dans les urines sous forme libre, acétylée ou glycuronoconjuguée. Sa concentration urinaire, dépassant 20 fois celle du plasma est responsable de sa propriété bactéricide au niveau de l'urine [14]. L'élimination biliaire est faible. Il en est de même pour l'excrétion lactaire qui est également prolongée.

I.2.2 - Activité antimicrobienne

La sulfadimidine agit en bloquant la synthèse de l'acide folique nécessaire à la multiplication des bactéries. Ce dernier a pour précurseur l'acide para-amino-benzoïque (A.P.A.B), de structure chimique proche de celle des sulfamides. L'action bactériostatique de la sulfadimidine est due à sa capacité de se substituer à l'acide para-amino-benzoïque. Seulement cette réaction bactériostatique est réversible.

Le spectre d'activité est très large :

- cocci G^+ et G^-
 - bacilles G^+ et G^-
 - champignons
 - protozoaires.
-

Cependant, ce spectre antibactérien des sulfamides, large au début de leur utilisation, a subi au cours du temps des variations liées à l'emploi de ces produits.

C'est ainsi que la résistance aux sulfamides des staphylocoques et des streptocoques apparaît dès 1945 : elle demeure actuellement. Il en est de même pour certaines entérobactéries, par exemple les colibacilles, les salmonelles.

Outre cette résistance acquise, certains germes sont naturellement résistants aux sulfamides :

- les entérocoques
- les amibes
- les rickettsies
- Pasteurella tularensis.

I.2.3 - Toxicité des sulfamides

I.2.3.1 - Manifestations de toxicité

A l'heure actuelle, la toxicité des sulfamides en médecine vétérinaire n'est pas tellement préoccupante. Elle se résume en des troubles rénaux, sanguins et allergiques [15][26][28].

Dans les années qui ont suivi l'introduction des sulfamides en thérapeutique, de nombreuses observations d'anurie ont été rapportées. Ces anuries étaient pour la plupart secondaires à la précipitation intra-tubulaire et intra-urétrale des dérivés acétylés avec cristallurie. Ces précipitations sont favorisées par une diurèse trop faible et par la nature peu soluble des sulfamides. Ces troubles rénaux sont devenus exceptionnels avec les nouveaux sulfamides, plus solubles.

Les troubles sanguins, peu connus chez les animaux, sont dus aux produits N-hydroxylés. Ils se caractérisent par une méthémoglobinémie, une hémolyse, une aplasie médullaire sur la moelle osseuse. Ces troubles sanguins, comme la tolérance digestive marquée par une perturbation de la microflore, sont liés à une utilisation prolongée ou à une posologie trop élevée de la sulfadimidine.

Les réactions allergiques, décrites chez l'homme sont marquées par des signes divers : choc, accidents de photosensibilisation, réactions fébriles, œdème, urticaire, érythème, etc.

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

I.2.3.2 - Conséquences de toxicité

Des précautions sont donc nécessaires pour les sujets à traiter ou traités d'une part :

- en surveillant la formule sanguine
- en abreuvant abondamment les sujets traités
- en respectant un traitement court (5 jours)
- en contre-indiquant l'emploi ultérieur de tous les sulfamides, à la survenue d'une réaction cutanée
- en évitant la prescription de sulfamides lors d'exposition au soleil.

D'autre part pour le consommateur, il faut fixer des temps d'attente variables en fonction du dérivé considéré et de la forme pharmaceutique. En effet la toxicologie d'éventuels résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale est liée à leur caractère allergisant nécessitant une limite de tolérance arbitraire. Pour la sulfadimidine, le temps d'attente serait de 8 à 12 jours pour la viande, 3 à 6 jours pour le lait et 12 à 14 jours pour les œufs.

I.2.4 - Utilisation thérapeutique

I.2.4.1 - Indications

La sulfadimidine est indiquée dans les infections générales ou localisées à germes sulfamidosesensibles, mais également lors d'infestation par les coccidies [22].

I.2.4.2 - Formes pharmaceutiques et voies d'administration

Les sulfamides sont utilisables par toutes les voies :

La voie orale : elle est très utilisée pour les traitements locaux (sulfamides non résorbés) ou généraux (sulfamides absorbés), sous forme de poudres, comprimés.

La voie parentérale : la voie intraveineuse lente est utilisée pour les solutés injectables de sels sodiques à caractère caustique, alors que les voies sous-cutanée et intramusculaire sont réservées aux solutés de sels sodiques moins caustiques.

Les pommades, les collyres, les poudres, sont utilisés par voie cutanéomuqueuse.

Au bilan :

La structure de tous les sulfamides dérive par substitution de celle de la sulfanilamide. Cette substitution se faisant soit sur l'une ou l'autre des deux fonctions, ou sur les deux à la fois, est responsable de la diversité des dérivés obtenus. Cette diversité se retrouve au niveau de la pharmacocinétique des différents dérivés.

CHAPITRE II : NOTIONS FONDAMENTALES DE LA PHARMACOCINETIQUE

Un médicament administré à un organisme vivant y subit l'action d'un certain nombre de processus biologiques pouvant être envisagés et traités sous plusieurs angles. On peut s'intéresser par exemple aux mécanismes de passage à travers les membranes dans la résorption ou dans l'excrétion, chercher à identifier les différents métabolites, considérer la circulation et la fixation du médicament sur tel ou tel organe. Mais lorsque ces processus sont envisagés dans leur ensemble et qu'on les étudie en fonction du temps, il s'agit d'une discipline particulière : la pharmacocinétique.

Selon HIRTZ J. [12], la pharmacocinétique s'intéresse essentiellement à la vitesse des processus biologiques qui déterminent le devenir du médicament dans l'organisme et s'efforce d'en donner une représentation mathématique simple. Ces processus biologiques très compliqués, se déroulent en divers points d'un organisme lui-même fort complexe que l'on assimile à un ou plusieurs compartiments.

Il serait difficile donc de les appréhender et de les quantifier s'ils n'obéissent pas à certaines lois. Ces lois ont été mises en évidence par la pharmacocinétique et ont permis son développement.

II.1 - THEORIE COMPARTIMENTALE

Lorsqu'un médicament est à tout instant réparti de manière homogène dans la totalité d'un volume théorique de l'organisme, et que sa vitesse d'élimination suit une cinétique identique en toutes les parties du volume, on dit que ce volume constitue un compartiment pharmacocinétique de l'organisme [4][10][12][16]. Notons que dans cette notion de compartiment, il n'y a pas nécessairement une correspondance physiologique et anatomique. En pratique, on assimile le plus souvent l'organisme à un modèle comportant un ou plusieurs compartiments. Dans le modèle monocompartimental, l'organisme est assimilé dans son ensemble à un compartiment homogène.

Le modèle bicompartimental comprend :

- le compartiment central qui regroupe le sang, les liquides, les tissus intensément perfusés (reins, foie, glandes endocrines) dans lequel le médicament subit la même cinétique.

- le compartiment périphérique dans lequel la cinétique du médicament est différente de celle du plasma. En effet le principe actif se distribue moins rapidement dans les liquides correspondants à l'ensemble des tissus moins perfusés tels que : muscles, peau, graisse.

Selon la rapidité des processus d'échange entre les deux compartiments, on distingue :

- . le compartiment périphérique superficiel qui procède à des échanges rapides,
- . le compartiment périphérique profond dont les échanges avec le compartiment central sont lents.

Le nombre de compartiments pharmacocinétiques d'un médicament détermine la complexité du modèle pharmacocinétique.

De plus, l'allure de la courbe expérimentale peut permettre de prévoir le nombre de compartiments du modèle pharmacocinétique d'un médicament. Un compartiment pharmacocinétique se caractérise par un certain nombre de paramètres.

II.1.1 - Volume de distribution (Vd)

C'est le volume de liquide biologique dans lequel la drogue s'est dissoute de manière homogène, à la même concentration que le plasma. Il s'exprime en ml ou l par kg de poids corporel. Dès que le modèle pharmacocinétique se complique, la notion de volume de distribution peut présenter des valeurs incompatibles avec la réalité physiologique.

$$Vd = \frac{Q}{C}$$

Vd = volume de distribution

Q = quantité totale du médicament dans l'organisme

C = concentration plasmatique du médicament.

II.1.2 - Echanges entre compartiments

Les constantes de transfert entre deux compartiments ou entre un compartiment et le milieu extérieur obéissent le plus souvent à une cinétique du premier ordre, c'est-à-dire que la vitesse des échanges est proportionnelle à la concentration des médicaments et varie en même temps que cette concentration. La vitesse à laquelle le médicament s'élimine d'un compartiment est exprimée par la constante β telle que :

$$\frac{dQ}{dt} = Q\beta$$

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

Lorsque les processus sont d'ordre 0, la vitesse de transfert est indépendante de la concentration.

II.1.3 - La clairance corporelle

Elle reflète un volume de plasma épuré de toute substance en un intervalle de temps donné (minute ou heure). Ce volume est d'autant plus grand que la vitesse d'élimination est plus grande.

Elle est représentée par :

$$\text{Clairance (ml/mn ou l/h)} = Vd \times \beta$$

La clairance étant le produit de deux termes, on comprend qu'une variation de l'un ou l'autre ou des deux à la fois entraîne celle de la clairance.

La participation des reins et du foie aux processus d'élimination a permis de distinguer trois clairances :

- La clairance plasmatique : elle reflète le volume de plasma épuré de la substance médicamenteuse par unité de temps.

- La clairance rénale : elle représente le volume de plasma épuré par les reins de la substance par unité de temps.

- La clairance métabolique : elle mesure le volume de plasma épuré par les organes que sont les reins, principalement le foie, du médicament par unité de temps.

Les clairances rénale et métabolique permettent d'apprécier l'importance relative de l'élimination rénale et hépatique par rapport à la clairance totale. On comprend alors que ces clairances partielles soient inférieures à la clairance plasmatique.

II.2 - ABSORPTION

L'absorption est un processus d'ordre physique consistant en un passage du médicament à l'intérieur de l'organisme à travers une membrane biologique.

Conditionnée par la voie d'administration et la mise en solution du principe actif, l'absorption conditionne la biodisponibilité.

II.3 - LA BIODISPONIBILITE

La biodisponibilité d'un médicament exprime la fraction de la dose administrée atteignant la circulation générale et la vitesse avec laquelle la concentration optimale est atteinte. En effet, administré par voie parentérale (intramusculaire, intraveineuse) un médicament n'exercera son effet thérapeutique que s'il parvient en quantité adéquate dans la circulation générale.

Or, après une administration intramusculaire et la résorption aidant, la fraction atteignant le sang est toujours inférieure à la dose administrée, d'où ce concept de biodisponibilité qui permet de juger de l'équivalence thérapeutique de deux médicaments contenant la même quantité de principe actif mais qui n'est pas résorbée de façon comparable.

Une substance administrée par la voie intramusculaire voit sa concentration évaluer par rapport à une voie de référence (l'intraveineuse, avec une biodisponibilité 100%). On parle de biodisponibilité relative (Fr).

Trois paramètres sont calculés pour l'évaluation de la biodisponibilité : le temps maximum (t_{\max}), la concentration maximale (C_m) et l'aire sous la courbe (AUC).

Le t_{\max} représente le temps qu'il faut après l'administration pour avoir la C_m . Il reflète la vitesse de résorption.

L'aire sous la courbe sert à évaluer la quantité résorbée.

La biodisponibilité relative (F_r) est souvent déterminée par comparaison des aires sous la courbe (AUC).

$$F_r = \frac{\text{AUC(IM)}}{\text{AUC(IV)}}$$

II.4 - ELIMINATION

Les émonctoires classiques des xénobiotiques sont les reins et la voie digestive. La bile, la salive et la sueur représentent des voies accessoires. Une autre voie d'élimination des métabolites, le lait, pose un problème identique de résidus et de temps d'attente à celui de la viande et des abats. Les substances éliminées sont, soit inchangées ou biotransformées.

Deux paramètres importants permettent d'apprécier les processus d'élimination : la clairance totale cl_T et le temps de demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$

$$cl_T = \frac{\text{DOSE IV}}{\text{AUC IV}}$$

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

II.5 - MODELE PHARMACOCINETIQUE

Les concentrations du médicament dans les liquides biologiques permettent le tracé graphique de courbes expérimentales de leur évolution, en fonction du temps après administration.

L'interprétation des courbes des concentrations plasmatiques passe par la définition du modèle pharmacocinétique auquel pourra obéir le médicament administré.

Le modèle pharmacocinétique est en fait une représentation mathématique de l'évolution du médicament dans l'organisme après administration.

II.5.1 - Modèle à un compartiment

Le modèle pharmacocinétique monocompartimental assimile l'organisme dans son ensemble à un espace cinétiquement homogène (schéma 1).

II.5.1.1 - Administration par la voie intraveineuse

Cette voie est caractérisée par l'absence d'une phase d'absorption, le médicament étant immédiatement et entièrement disponible dans le sang.

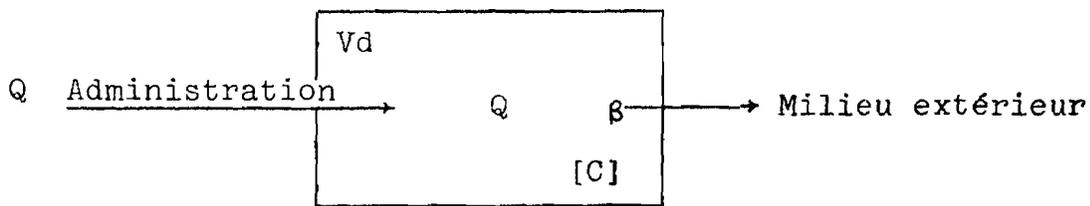


Schéma 1 : Représentation schématique d'un modèle monocompartimental en administration intraveineuse

La quantité Q de médicament est directement introduite dans le compartiment de volume (V_d). La variation de la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps après injection intraveineuse, transcrite en coordonnées cartésiennes donne la figure 10.

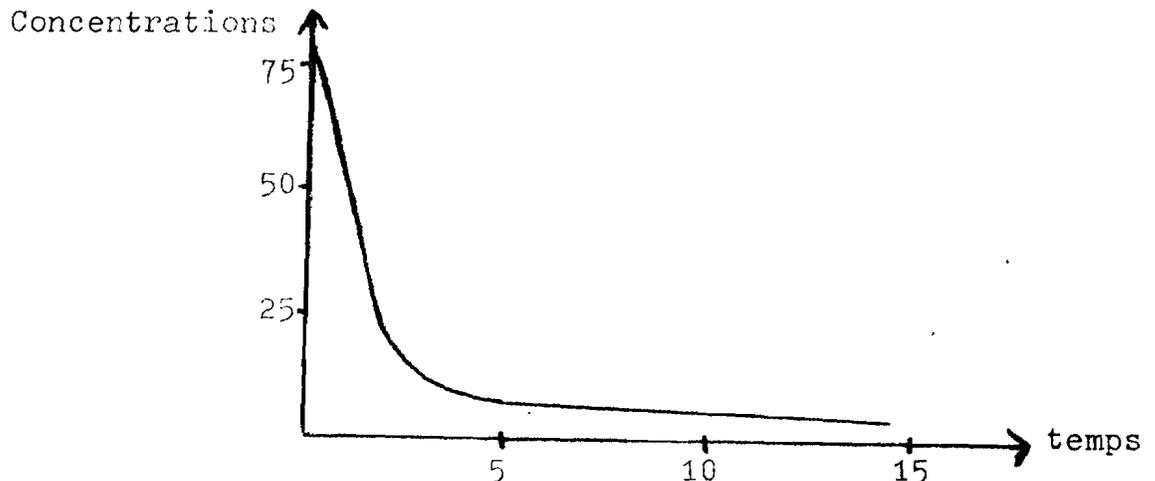


Figure 10 : Variation de la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps après injection IV (coordonnées cartésiennes)

Sur un graphe semi-logarithmique, la variation suit une fonction exponentielle représentée linéairement dans la figure 11.

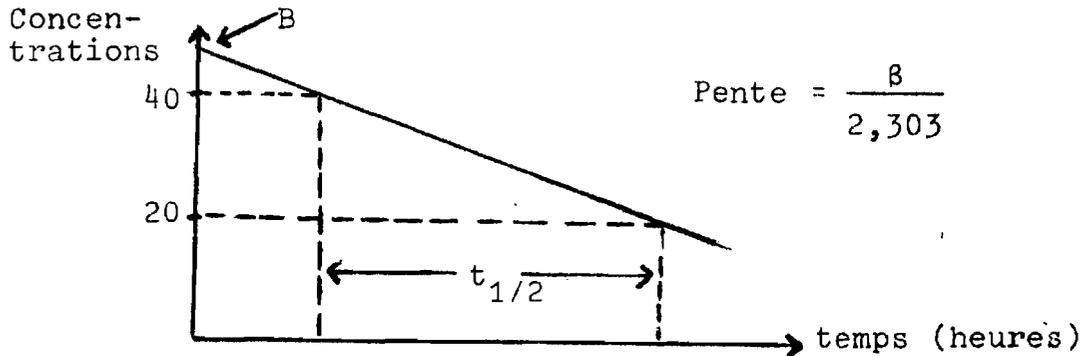


Figure 11 : Evolution de la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps après administration IV (coordonnées semi-logarithmiques)

L'intersection de cette droite avec l'axe des ordonnées détermine la concentration théorique au temps t_0 , c'est-à-dire l'instant précis de la fin de l'injection I.V rapide.

En supposant que la totalité du médicament administré s'est répartie instantanément dans la totalité du volume plasmatique, on appelle B, cette concentration initiale théorique.

Pour un tel modèle monocompartmental, nous obtenons l'équation suivante [1] [12] [16].

$$C = Be^{-\beta t}$$

Le temps nécessaire pour que la concentration du médicament chute de moitié représente la demi-vie biologique $t_{1/2\beta}$.

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

II.5.1.2 - Administration par perfusion intraveineuse

Dans ces conditions, le médicament est administré à une certaine vitesse de perfusion β_0 et la concentration plasmatique s'exprime par :

$$C = \frac{\beta_0 (1 - e^{-\beta t})}{\beta \cdot Vd}$$

Si la perfusion est maintenue assez 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 est équivalente à la sortante : C_{ss} .

Si le temps tend vers l'infini, alors $e^{-\beta t}$ tend vers zéro et on a :

$$C = \frac{\beta_0}{\beta \cdot Vd} = C_{ss}$$

On voit donc que la concentration à l'état d'équilibre est proportionnelle à la vitesse de perfusion et inversement proportionnelle à $\beta \cdot Vd$ qui est la clairance corporelle. Dans la pratique, on considère que l'état d'équilibre est atteint en un temps variant entre cinq à sept fois la demi-vie.

II.5.2 - Modèle bicompartimental

Dans ce cas, le médicament introduit dans le compartiment central se distribue entre celui-ci et un compartiment périphérique (schéma 2). Il s'établit un équilibre entre ces deux compartiments qui dépend à la fois des concentrations atteintes dans chacun d'eux et des vitesses relatives des deux transferts en sens inverse de l'un à l'autre ($\beta_{S,T}$ et $\beta_{T,S}$). Par ailleurs, il y a un processus d'élimination à partir du sang dont la vitesse dépend uniquement de la concentration sanguine. Nous désignons par β la constante de cette vitesse d'élimination. C'est l'élimination qui détermine la diminution de la concentration plasmatique en fonction du temps.

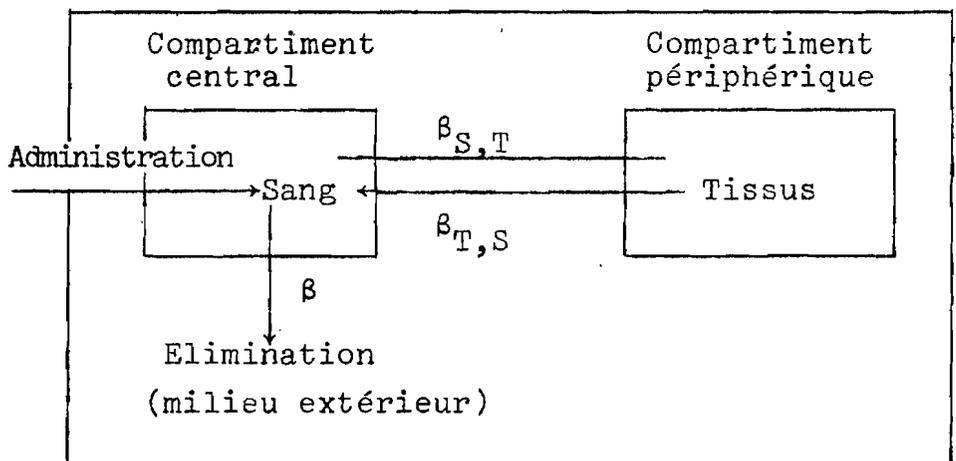


Schéma 2 : Représentation schématique du modèle bicompartimental ouvert

II.5.2.1 - Administration par voie intraveineuse

Par cette voie, la représentation en coordonnées semi-logarithmiques de la variation de la concentration plasmatique, montre deux phases (figure 12) [13] [16].

- La première phase, correspondant à une décroissance rapide de la concentration, est liée à la somme de deux processus que sont la distribution et l'élimination.

- La deuxième phase, correspondant à une décroissance faible de la concentration est liée au seul phénomène d'élimination.

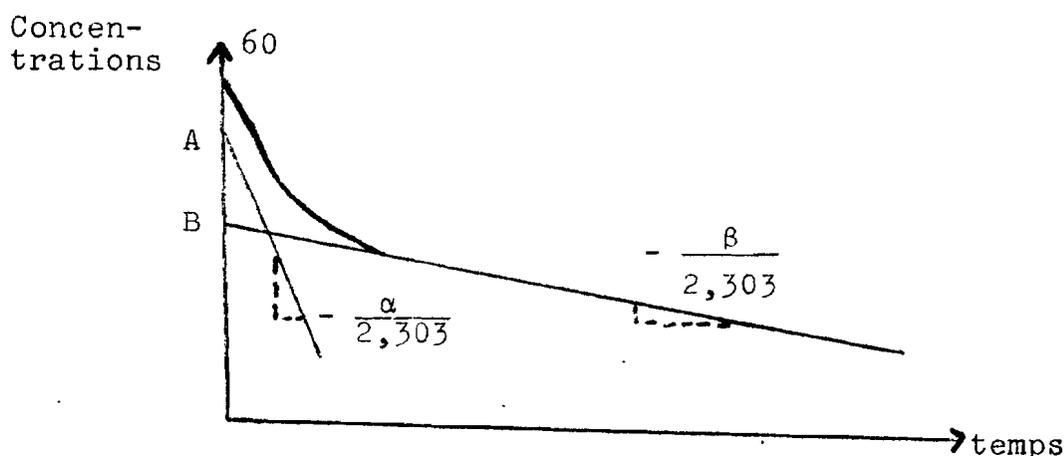


Figure 12 : Variation de la concentration plasmatique en fonction du temps après administration d'un médicament en intraveineuse, dans un système bicompartimental (coordonnées semi-logarithmiques)

L'expression de la concentration plasmatique est :

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

La détermination de α , β , A et B se fait par la méthode des résiduelles.

On peut définir le volume de distribution par trois méthodes :

- Le volume du compartiment central (V_c)

$$V_c = \frac{\text{Dose}}{C_0} = \frac{\text{Dose}}{A + B}$$

C'est le volume de liquide biologique dans lequel la drogue s'est diluée immédiatement après l'injection. Ce volume apparent de distribution, calculé plus haut, donne une valeur surestimée, car ne tient pas compte des deux premières phases [1] [16] [30].

- On préfère le volume de distribution de l'aire sous la courbe.

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}}$$

AUC représente l'aire sous la courbe.

- Le volume de distribution à l'équilibre ($V_{d_{ss}}$) au contraire sous-estime le volume de distribution puisque dans le calcul, l'état d'équilibre n'est pas considéré.

Cependant, il permet une bonne estimation du volume de distribution lorsque les rapports $\beta_{S,T}/\beta_{T,S}$ sont obtenus [4].

II.5.2.2 - Administration par voie intramusculaire

Lors d'administration intramusculaire, la concentration du médicament croît puis décroît (figure 13), ce que l'on exprime par la différence de deux fonctions exponentielles dont l'une représente la distribution et l'autre l'élimination.

L'expression mathématique de la concentration plasmatique s'exprime :

$$C = Be^{-\beta t} - De^{-\alpha t}$$

$Be^{-\beta t}$ = phase d'élimination

$De^{-\alpha t}$ = phase de distribution.

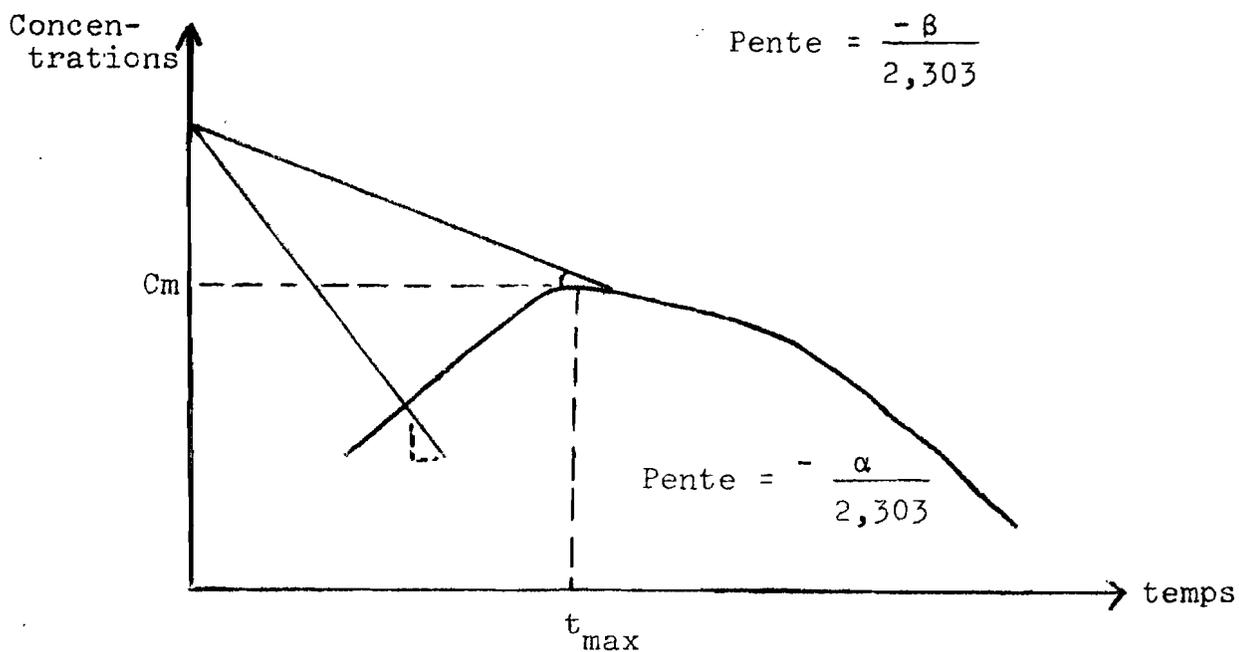


Figure 13 : Modèle cinétique par voie intramusculaire

La figure montre un pic ; la concentration correspondante est appelée concentration maximale C_m et le temps correspondant le t_{max} .

Ces deux paramètres sont fondamentaux en thérapeutique car ils permettent d'apprécier le pic plasmatique et le temps nécessaire à l'obtenir.

II.6 - LA METHODE DE CALCUL DE L'AIRES SOUS LA COURBE APRES AJUSTEMENT DE LA COURBE

- Lors d'administration intraveineuse, dans un modèle monocompartmental, on a :

$$AUC^{\infty} = \frac{C_0}{\beta}$$

C_0 = origine extrapolée

β = constante d'élimination.

- Lors d'administration intraveineuse, dans un modèle bicompartimental :

$$AUC^{\infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

- Lors d'administration intramusculaire avec une phase d'élimination monophasique :

$$AUC^{\infty} = \frac{B}{\beta} - \frac{A}{\gamma}$$

Mais si la phase d'élimination est biphasique :

$$AUC^{\infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} - \frac{D}{\gamma}$$

où D est l'origine extrapolée de la phase de résorption et γ la constante de résorption.

De nos jours, le calcul de tous ces paramètres est déterminé grâce au développement de l'informatique.

Au total :

Toutes les données mentionnées sont relatives seulement au sujet sain. Pourtant le comportement pharmacocinétique et métabolique d'un médicament n'est pas identique chez tous les individus. En effet, on note des variations liées à l'âge, à la saison, à l'hygiène de vie, à l'espèce animale et l'état de santé. Il faut donc adapter la posologie des substances médicamenteuses en fonction de ces facteurs de variations évoqués [17].

D E U X I E M E P A R T I E

*
*
*

E T U D E E X P E 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 et la méthode dont nous avons fait usage au cours de nos expériences.

- Dans le deuxième chapitre, nous présenterons les résultats obtenus.

- Dans le troisième chapitre, nous discuterons nos résultats pour en dégager les conclusions nécessaires.

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE D'ETUDE

I.1 - MATERIEL D'ETUDE

I.1.1 - L'antibactérien

Au cours de nos expériences, nous avons utilisé la solution injectable de sulfadimérazine S33 RIGAUX du lot 6002 08 09 de composition suivante :

Sulfadimidine	30,6 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,1 g
Parahydroxybenzoate de propyle	0,05 g
Excipient qsp	100 ml

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

RIGAUX GALENA préconise les voies d'administration suivantes : intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée, intra-péritonéale et per-os.

I.1.2 - Matériel de laboratoire

Le matériel de laboratoire comprend les objets de verrerie, les appareils et les divers. Nous ne nous étendons pas sur la description du matériel ordinaire de laboratoire, mais nous citerons comme matériel utilisé :

- des pipettes graduées
- des tubes "vénojects", contenant de l'héparinate de lithium comme anticoagulant, pour la récolte du sang
- des aiguilles stériles
- des tubes à hémolyse
- une centrifugeuse de marque JOUAN (G 81), pour la séparation des particules solides contenues dans un liquide
- une balance de précision de marque Sartorius (2432), très sensible pour la pesée de la poudre de sulfadimidine et des réactifs

- un spectrophotomètre, pour la lecture des densités optiques en fonction de la concentration des solutions introduites. Il est de marque VARIAN DMS 80
- un pipetman, pour prélever des volumes précis de liquide
- des cônes à pipeter, placés à l'extrémité du pipetman
- des portoirs
- des flacons en verre, pour contenir les solutions préparées.

I.1.3 - Les animaux

Nos expériences ont été effectuées sur des ruminants, notamment des ovins et bovins.

I.1.3.1 - Les ovins

Les ovins de notre expérience appartiennent au service d'élevage de BANAKELEDAGA. Ce sont des moutons de race Djallonké de savane ou Mossi.

I.1.3.1.1 - Caractéristiques des ovins

I.1.3.1.1.1 - Race Djallonké de savane

Selon DOUTRESSOULE [9], la race Djallonké comprend deux souches :

- la souche petit format, rencontrée en forêt
- la souche grand format, rencontrée en savane.

Le mouton Mossi de nos expériences est de cette dernière souche. C'est un mouton de savane un peu plus grand que le type de la forêt, mais de taille et de poids inférieurs aux moutons sahéliens. Il est hypométrique, rectiligne, médioligne, possédant une tête forte, un chanfrein droit parfois légèrement busqué. Le mâle porte une crinière. Les cornes sont prismatiques dirigées vers l'arrière puis en avant, formant une spirale et demie. La robe est blanche, mais le plus souvent pie-noire ou pie-marron. Les femelles pèsent à l'âge adulte 23-25 kg et les mâles 25-35 kg.

I.1.3.1.1.2 - Poids des animaux

L'importance du poids dans la détermination de la posologie nous a amené à peser individuellement et de façon précise les animaux (tableau 2). On note une moyenne de 26,3 kg.

I.1.3.1.1.3 - Identification

Le service provincial d'élevage a identifié les animaux, en utilisant la méthode de marquage par la mise de boucles portant des numéros aux oreilles. Par la suite, pour identifier les tubes ayant servi aux prélèvements, nous avons substitué à ces numéros les lettres : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J (Tableau 2).

Numéro des animaux	Désignation	Sexe	Poids (en kg)
2663	A	Mâle	21
2651	B	Mâle	26,2
2629	C	Mâle	25,2
37	D	Femelle	24
37-07	E	Femelle	29,5
2640	F	Mâle	27,4
2633	G	Mâle	23
2603	H	Mâle	31,4
37-25	I	Femelle	21,6
37 62	J	Femelle	28,6

Tableau 2 : Caractéristiques des ovins d'expériences

I.1.3.1.2 - Mode d'entretien

Le matin, les animaux libres, sont conduits sur les pâturages naturels sous la surveillance du berger. Dans la soirée, ils sont enfermés dans une bergerie en stabulation libre pour y recevoir la ration complémentaire à base de son de riz, tourteaux de coton, d'eau à volonté.

I.1.3.2 - Les bovins

Afin de confirmer la variation interspécifique de la cinétique de la sulfadimidine, nous avons réalisé quelques expériences sur cinq bovins de la station de Samandéni.

I.1.3.2.1 - Caractéristiques

Actuellement le troupeau de bovins est dans la quasi totalité formé de Métis Baoulé-N'Dama.

I.1.3.2.1.1 - Poids des bovins

Comme chez les moutons, le poids joue un rôle déterminant dans la posologie. La pesée a été faite individuellement et nous avons obtenu un poids moyen de 101,83 kg (tableau 3).

I.1.3.2.1.2 - Identification

Contrairement aux ovins, les bovins n'étaient pas identifiés par le service d'élevage. Nous les avons donc identifiés à l'aide d'un marqueur en apposant les lettres A, B, C, D, E, correspondants aux tubes de prélèvement (tableau 3).

! Désignation !	Sexe	! Poids (kg) !
! A !	! Mâle !	! 108 !
! B !	! " !	! 102 !
! C !	! " !	! 100 !
! D !	! " !	! 103 !
! E !	! " !	! 98 !

Tableau 3 : Caractéristiques des bovins

I.1.3.2.2 - Mode d'entretien

Actuellement le troupeau de la station de Samandéni est constitué d'environ une centaine de têtes qui sont pour la plupart des métis Baoulé-N'Dama. Cela est dû au fait que le mode d'élevage n'est pas bien défini.

Pendant l'hivernage, les parcours naturels constituent la quasi-totalité de leur ration bien que de faible valeur fourragère.

Certains animaux en stabulation pour des raisons diverses (mises-bas, expérimentation, nourrices) reçoivent des aliments composés venant de l'AFAB (Atelier de fabrication de l'alimentation du bétail), des blocs à lécher et tous les sous-produits (coton, sons, grains, tourteaux, fannes).

Pendant la saison sèche, les animaux sont nourris à l'auge avec les aliments précités, cela étant dû d'une part aux aléas climatiques mais aussi aux faibles moyens alloués à la station.

De plus, les pompes ne sont pas fonctionnelles de telle sorte qu'en pleine saison sèche l'abreuvement des animaux et même des hommes constitue un véritable casse-tête.

I.2 - METHODE D'ETUDE

I.2.1 - Caractéristique du produit utilisé

Nous avons considéré comme sulfadimidine de référence, celle obtenue au département de pharmacie toxicologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon. Elle présente une absorption maximale à 242 nm.

I.2.2 - Principe de dosage de la sulfadimidine (SDM)

Nous avons utilisé la méthode de BRATTON et MARSHALL [8] pour le dosage de la SDM dans le plasma.

I.2.2.1 - Principe de la méthode

Le dosage de la SDM dans le plasma, réalisé par colorimétrie, consiste en une diazo-copulation. En milieu acide, la fonction amine aromatique est diazotée par le nitrite de sodium pour donner un sel de diazonium. Ce dernier subit une réaction de copulation pour former un colorant azoïque dont la coloration est appréciée au spectrophotomètre. Au cours de nos expériences, nous avons utilisé le N-(1-naphthyl)éthylène diamino dihydrochloride comme réactif de copulation, pour sa rapidité, sa sensibilité, sa pureté et sa reproductibilité [8].

Dans cette méthode, plusieurs réactifs ont été utilisés pour le dosage de la SDM, ce sont :

- Sulfadimidine
- Solution mère de sulfadimidine (1 mg/ml) (S.M)
- Solution intermédiaire (SI) (0,1 mg/ml)
- Solution fille (S.F) (0,01 mg/ml)
- Plasma normal
- Plasma échantillon
- Acide trichloracétique à 15 p.100
- Solution aqueuse de nitrite de Na à 0,1 p.100
- Solution aqueuse de sulfamate d'ammonium à 0,5 p.100
- Solution aqueuse de N-(1-naphthyl)éthylène diaminodihydrochloride.

I.2.3 - La courbe d'étalonnage

La courbe qui nous a servi de référence, a été obtenue à partir des concentrations des tubes étalon et de leur densité optique, représentées sous forme d'une fonction :

$$y = ax + b$$

Cette fonction représente la droite de régression.

I.2.3.1 - Les concentrations des tubes étalon

La détermination de ces concentrations nécessite :

- cinq (5) tubes à hémolyse numérotés de 1 à 5
- du plasma normal ne contenant pas de sulfadimidine
- de la solution fille (S.F) à 0,01 mg/ml
- de la solution intermédiaire (S.I) 0,1 mg/ml
- de l'eau distillée
- une solution d'acide trichloracétique à 15 p.100.

I.2.3.1.1 - Tableaux de dilution

Lorsque la quantité de sulfadimidine (SDM) est apportée par la solution fille à 0,01 mg/ml, nous avons le tableau 4. Quant au tableau 5, il est obtenu lorsque la quantité de SDM est apportée par la solution intermédiaire à 0,1 mg/ml.

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 (0,01mg/ml)	0	0,5	1	1,5	2	2,5
Eau distillée	7,5	7	6,5	6	5,5	5
Acide trichloracétique 15 p.100	2	2	2	2	2	2

Tableau 4 : Tableau de dilution

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
SI (0,1mg/ml)	0	0,5	1	1,5	2	2,5
Eau distillée	7,5	7	6,5	6	5,5	5
Acide trichloracétique 15 p.100	2	2	2	2	2	2

Tableau 5 : Tableau de dilution

I.2.3.1.2 - 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 volume connus. La concentration de chaque tube étalon mentionnée dans les tableaux 6 et 7, est obtenue grâce à l'équation suivante :

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

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

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.

Numéros des tubes	T	1	2	3	4	5
Concentration (mg/ml)	0	0,5	1	1,5	2	2,5

Tableau 6 : Concentration des tubes étalon contenant la S.F

Numéros des tubes	T	1	2	3	4	5
Concentration (mg/l)	0	5	10	15	20	25

Tableau 7 : Concentration des tubes étalon contenant la S.I

I.2.3.2 - Le tracé des courbes d'étalonnage

Grâce au spectrophotomètre, nous avons apprécié la densité optique de chaque tube étalon en fonction de sa concentration.

I.2.3.2.1 - Manipulation

I.2.3.2.1.1 - Préparation de la solution mère

Le laboratoire de l'E.I.S.M.V. ne dispose que de la poudre de sulfadimidine sodique, alors que dans l'organisme nous dosons la SDM acide. C'est ainsi que pour préparer la solution mère à 1 mg/ml, nous avons tenu compte de la différence de poids moléculaire (P.M) entre les deux molécules de SDM et avons pesé la quantité de SDM sodique équivalente à celle de SDM acide qui donnerait une concentration de 1 mg/ml.

Il faut 0,1 g de SDM acide pour obtenir une concentration de 1 mg/ml. L'équivalent en SDM sodique pour obtenir la même concentration est donné grâce à la relation mathématique suivante :

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

Pds(s) = poids SDM sodique = X

Pds(a) = poids SDM acide = 0,1 g

PM(s) = poids moléculaire SDM sodique = 300

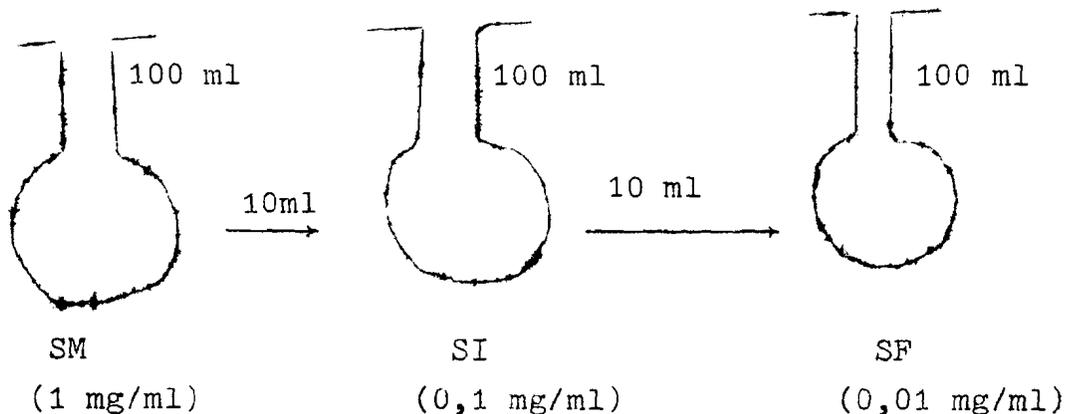
PM(a) = poids moléculaire SDM acide = 278

$$X = \frac{300 \times 0,1}{278} = 0,10790 \text{ g} = 107,90 \text{ mg}$$

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

I.2.3.2.1.2 - Préparation des solutions fille et intermédiaire

Les solutions fille et intermédiaire ont été préparées à partir de la solution mère selon le protocole suivant :



I.2.3.2.1.3 - Préparation des tubes étalon

Les tableaux 3 et 4 indiquent le protocole de préparation des tubes étalon.

I.2.3.2.1.4 - Détermination des densités optiques

Après centrifugation à 4000 tours par minute pendant 15 minutes des tubes étalon, on prélève 2,5 ml du surnageant de chaque tube que l'on met dans des tubes à hémolyse et on ajoute dans l'ordre :

- . 0,5 ml de solution de nitrite de sodium à 0,1 p.100.
On attend 3 minutes.
- . 0,5 ml de sulfamate d'ammonium à 0,5 p.100. On attend 2 minutes.
- . 0,5 ml de Ninaphtyléthylène diamino dihydrochloride à 0,1 p.100.

Nous obtenons ainsi une coloration rose persistante dans les différents tubes à hémolyse. La lecture au spectrophotomètre de ces solutions permet d'apprécier leur densité optique qui est représentée dans les tableaux 8 et 9.

Concentrations mg/ml	0,5	1	1,5	2	2,5
Densité optique	0,060	0,121	0,181	0,234	0,286

Tableau 8 : Lecture à 545 nm pour la solution fille

Concentrations mg/ml	5	10	15	20	25
Densité optique	0,544	1,084	1,579	2,059	2,522

Tableau 9 : Lecture à 545 nm pour la solution intermédiaire

I.2.3.2.1.5 - Tracé des courbes d'étalonnage

Les droites de régression Y_F et Y_I sont tracées sur papier millimétré figures 13 et 14.

Y_F = équation avec la solution fille

Y_I = équation avec la solution intermédiaire.

a) Détermination des équations

Les calculs statistiques, effectués à l'aide de la calculatrice canon-scientific statistical calculator F.73P ont donné :

$$Y_F = ax + b \text{ avec } a = 0,113 \\ b = 0,007$$

pour $N = 5$, le coefficient de corrélation $r = 1,000$

$$Y_I = ax + b \text{ avec } a = 0,099 \\ b = 0,078$$

pour $N = 5$, le coefficient de corrélation $r = 0,999$.

b) Choix d'une équation

Ces équations nous ont permis de déterminer les concentrations X des tubes échantillons, connaissant leur densité optique et leur facteur de dilution (d.).

$$d = \frac{\text{Volume de plasma dans le tube échantillon}}{\text{Volume du tube échantillon}} = \frac{0,1}{5} = \frac{1}{50}$$

Si la densité optique lue au spectrophotomètre d'un tube échantillon est comprise entre 0,060 et 0,286, on utilisera l'équation suivante pour déterminer sa concentration :

$$Y_F = 0,113 x + 0,007$$

Si elle est comprise entre 0,544 et 2,522, on utilisera l'équation :

$$Y_I = 0,099x + 0,078$$

Si par contre la densité optique est située entre 0,286 et 0,544, on détermine la concentration moyenne avec les deux équations Y_F et Y_I .

FIG 14: DROITE D'ETALONNAGE ENTRE
5 ET 25 mg/l

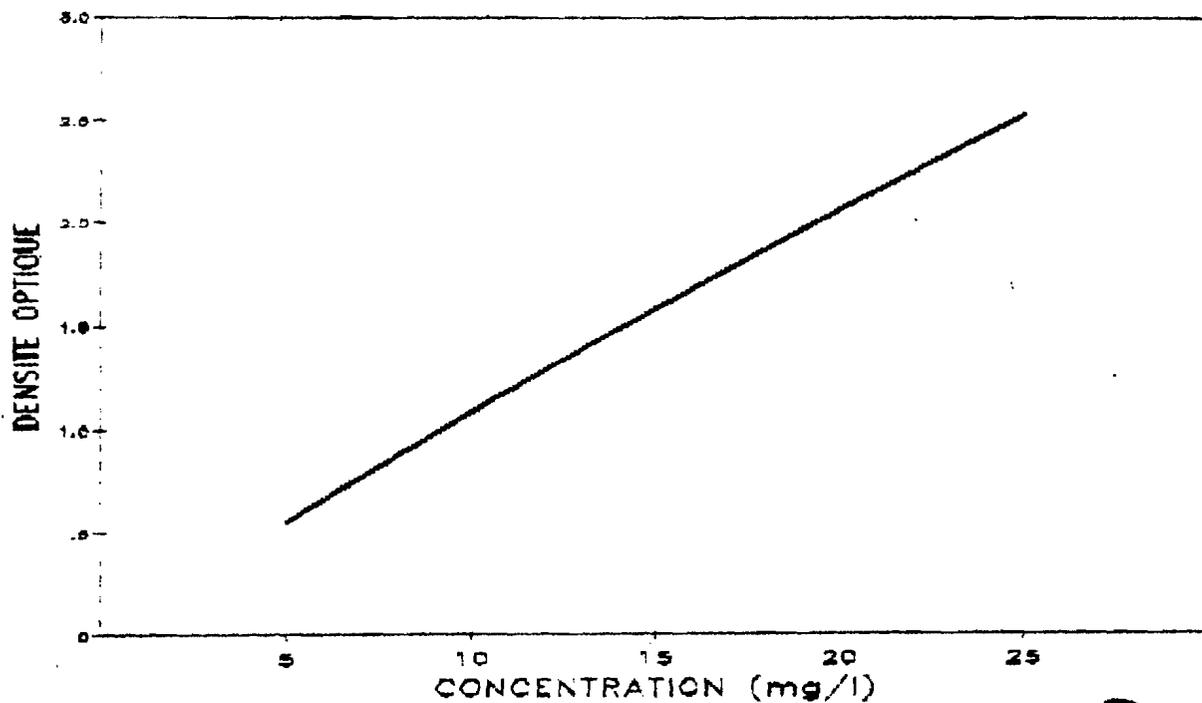
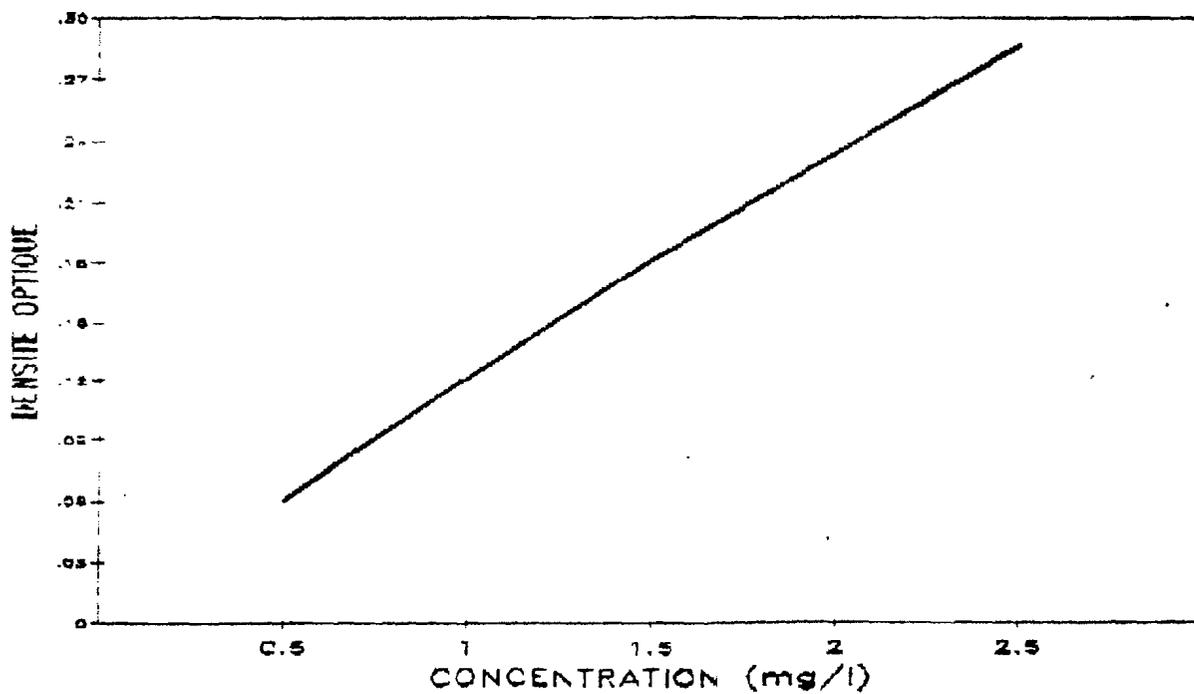


FIG 15: DROITE D'ETALONNAGE ENTRE
0.50 ET 2.5 mg/l



I.2.4 - Administration de la SDM aux animaux

I.2.4.1 - Dose de SDM administrée

I.2.4.1.1 - Chez les ovins

Les douze moutons ont été pesés le jour même de l'expérience, et la posologie s'est faite en fonction du poids corporel.

Au cours de nos travaux, nous avons utilisé trois doses (50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg), ce qui a nécessité la répartition des animaux en deux lots :

Lot 1 : A, B, C, D, E

Lot 2 : F, G, H, I, J

Le travail s'est effectué en deux étapes espacées d'une semaine. A chaque étape, constituée de deux jours, on utilisait tous les animaux à raison d'un lot par jour.

Dans le souci de respecter l'intervalle d'une semaine, on a toujours commencé par le même lot à chaque étape. Le protocole d'administration est mentionné dans le tableau 10.

Lot	Etape I		Etape II	
	J ₁	J ₂	J ₈	J ₉
Lot 1	50 mg/kg IV	-	100 mg/kg IM	-
Lot 2	-	50 mg/kg IM	-	200 mg/kg IM

Tableau 10 : Protocole d'administration de la SDM aux ovins

I.2.4.1.2 - Chez les bovins

Pour les bovins, nous n'avons utilisé que la dose de 100 mg/kg.

I.2.4.2 - Voies d'administration

Chez les ovins, nous avons utilisé les voies intraveineuse et intramusculaire (tableau 10). Les volumes administrés sont représentés dans les tableaux 11, 12, 13.

Quant aux bovins, nous n'avons utilisé que la voie intraveineuse (tableau 14).

Chez les ovins

N° animal	Poids de l'animal (kg)	Volume (ml)
A	21	3,32
B	26,2	4,19
C	25,2	4,03
D	24	3,84
E	29,6	4,73
F	27,4	4,38
G	23	3,68
H	31,4	5,02
I	21,6	3,45
J	28,6	4,57

Tableau 11 : Volumes injectés à la dose de 50 mg/kg

N° animal	Poids animal (kg)	Volume (ml)
A	21	6,65
B	26,2	8,38
C	25,2	8,06
D	24	7,68
E	29,6	9,47

Tableau 12 : Volumes injectés à la dose de 100 mg/kg

N° animal	Poids animal (kg)	Volume (ml)
F	27,4	17,53
G	23	14,72
H	31,4	20,09
I	21,6	13,82
J	28,6	18,30

Tableau 13 : Volumes injectés à 200 mg/kg

Chez les bovins

N° animal	Poids animal (kg)	Volume (ml)
A	108	32,4
B	102	30,6
C	100	30
D	103	30,9
E	98	29,4

Tableau 14 : Volumes injectés à la dose de 100 mg/kg

I.2.4.3 - Lieu d'injection

Chez les moutons, l'intraveineuse s'est faite dans la jugulaire. Pour l'intramusculaire, aux doses de 50 mg/kg et 100 mg/kg, elle s'est faite uniquement au niveau des muscles de l'encolure. Mais pour l'intramusculaire à la dose de 200 mg/kg, nous avons réparti la dose en deux lieux ; une au niveau des muscles cervicaux, et l'autre au niveau de l'épaule.

Chez les bovins, nous n'avons réalisé que l'intraveineuse à la dose de 100 mg/kg dans la jugulaire.

I.2.5 - Prélèvement de sang

I.2.5.1 - Technique de prélèvement

Par ponction de la veine jugulaire, nous récupérons directement à l'aide d'une aiguille stérile, le sang dans un tube vénoject hépariné.

Après centrifugation à 3000 tours par minute pendant 15 minutes, nous récupérons le plasma à doser.

I.2.5.2 - Temps des prises de sang

Les prélèvements de sang ont été réalisés à des intervalles de temps bien déterminés. Dans le souci de respecter ces intervalles de temps, nous avons toujours commencé par le même animal.

Avant d'administrer le produit, nous avons effectué des prélèvements qui serviront de témoin. Ce temps correspond à t_0 .

Les autres prélèvements, réalisés après l'injection sont mentionnés dans les tableaux 15 et 16.

temps (hr)	T ₀	T ₃₀	T ₁	T _{1.30}	T ₂	T ₃	T ₆	T ₁₂	T ₁₈
Animaux		0,50	1	1,50	2	3	6	12	18
2663 (A)	A ₀	A ₃₀	A ₁	A _{1.30}	A ₂	A ₃	A ₆	A ₁₂	A ₁₈
2651 (B)	B ₀	B ₃₀	B ₁	B _{1.30}	B ₂	B ₃	B ₆	B ₁₂	B ₁₈
2629 (C)	C ₀	C ₃₀	C ₁	C _{1.30}	C ₂	C ₃	C ₆	C ₁₂	C ₁₈
37 (D)	D ₀	D ₃₀	D ₁	D _{1.30}	D ₂	D ₃	D ₆	D ₁₂	D ₁₈
3707 (E)	E ₀	E ₃₀	E ₁	E _{1.30}	E ₂	E ₃	E ₆	E ₁₂	E ₁₈
2640 (F)	F ₀	F ₃₀	F ₁	F _{1.30}	F ₂	F ₃	F ₆	F ₁₂	F ₁₈
2633 (G)	G ₀	G ₃₀	G ₁	G _{1.30}	G ₂	G ₃	G ₆	G ₁₂	G ₁₈
2603 (H)	H ₀	H ₃₀	H ₁	H _{1.30}	H ₂	H ₃	H ₆	H ₁₂	H ₁₈
3725 (I)	I ₀	I ₃₀	I ₁	I _{1.30}	I ₂	I ₃	I ₆	I ₁₂	I ₁₈
3762 (J)	J ₀	J ₃₀	J ₁	J _{1.30}	J ₂	J ₃	J ₆	J ₁₂	J ₁₈

Tableau 15 : Prise de sang chez les moutons

Temps (hr)	T ₀	T ₁₅	T ₃₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₆	T ₈	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄
Animaux		0,25	0,50	1	2	3	4	6	8	12	18	24
A	A ₀	A ₁₅	A ₃₀	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₆	A ₈	A ₁₂	A ₁₈	A ₂₄
B	B ₀	B ₁₅	B ₃₀	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₆	B ₈	B ₁₂	B ₁₈	B ₂₄
C	C ₀	C ₁₅	C ₃₀	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₆	C ₈	C ₁₂	C ₁₈	C ₂₄
D	D ₀	D ₁₅	D ₃₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₆	D ₈	D ₁₂	D ₁₈	D ₂₄
E	E ₀	E ₁₅	E ₃₀	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₆	E ₈	E ₁₂	E ₁₈	E ₂₄

Tableau 16 : Prise de sang chez les bovins

II.2.6 - Dosage plasmatique de la SDM

Le plasma obtenu après centrifugation, sert à préparer les tubes échantillons de la manière suivante :

Quantités (ml)	Tube échantillon
Plasma	0,1
Eau distillée	4
Acide trichloracétique (15 p.100)	0,9

Nous obtenons une dilution de 1/50. Ces tubes échantillons ainsi préparés, sont centrifugés à 4000 tours par minute pendant 15 minutes. On prélève 2,5 ml du surnageant de chaque tube et on ajoute par ordre :

- . 0,5 ml de solution de nitrite de sodium à 0,1 p.100 et on attend 3 minutes
- . 0,5 ml de solution de sulfamate d'ammonium à 0,5 p.100 et on attend 2 minutes
- . 0,5 ml de naphthyéthylène dihydrochloride à 0,1 p.100.

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

A partir de la densité optique et de la courbe d'étalonnage, on détermine la concentration X. Cette concentration X est multipliée par le coefficient de dilution pour donner la concentration de SDM du plasma échantillon.

$$C^{\circ} = X.Cd$$

C° = concentration en SDM du plasma échantillon

X = concentration déduite de la droite d'étalonnage

Cd = coefficient de dilution.

CHAPITRE II : RESULTATS

Les résultats du dosage plasmatique de la sulfadimidine qui a fait l'objet de nos travaux, ont été établis à partir des concentrations.

Nous avons dans les tableaux qui suivent, considéré la moyenne des différentes valeurs. Et pour une meilleure appréciation de la signification biologique d'un paramètre à des doses différentes, nous avons utilisé le test de Student.

II.1 - CHEZ LES OVINS

II.1.1 - Concentrations plasmatiques

Les valeurs des concentrations plasmatiques et le temps correspondant après une administration intraveineuse à la dose de 50 mg/kg, sont inscrites dans le tableau 17.

30 minutes après l'administration du produit, la concentration de 136,16 mg/l, décroît pour se situer sous la concentration minimum inhibitrice (11,53) à 12 heures.

Les tableaux 18, 19 et 20 mentionnant les valeurs des concentrations obtenues après une administration en intramusculaire, respectivement aux doses de 50 mg/kg, 100 mg/kg et 200 mg/kg, montrent que :

A 50 mg/kg, la concentration atteint son pic (117,08 mg/l) en 1h30 puis chute pour se trouver sous la concentration minimum inhibitrice (CMI) à 12 H (16,15 mg/l).

A 100 mg/kg, la concentration atteint son pic (189,25 mg/l) à 2 H pour se situer sous la CMI à 18H (15,15 mg/l).

A 200 mg/kg, on a le pic de 348,55 mg/l à 1h30. L'action thérapeutique du produit persiste à 18 h (64,12 mg/l).

Les courbes des concentrations plasmatiques aux différentes doses en IM et IV sont représentées par les figures 16 et 17.

FIG 16: EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES A 50 mg/kg IM et IV CHEZ LES OVINS

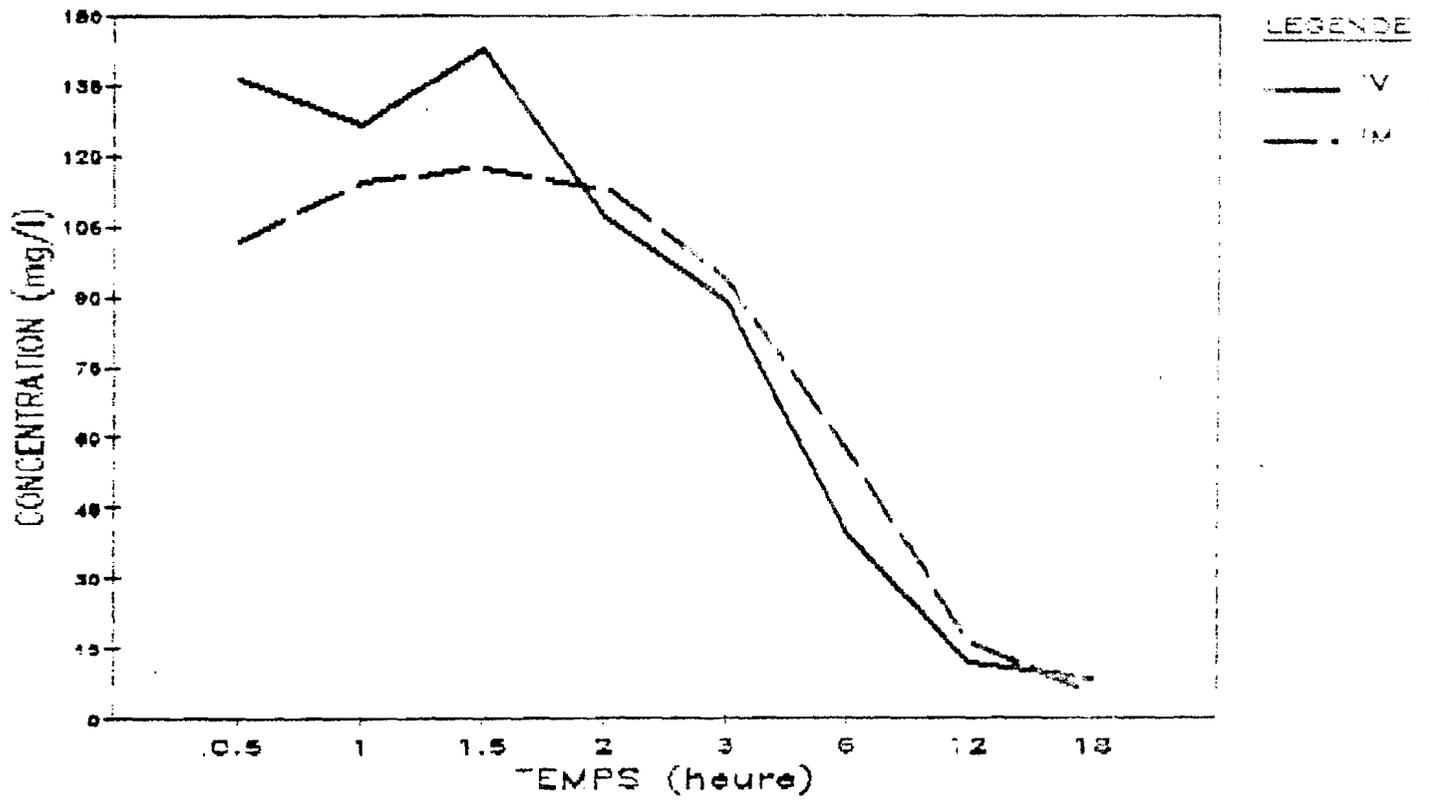
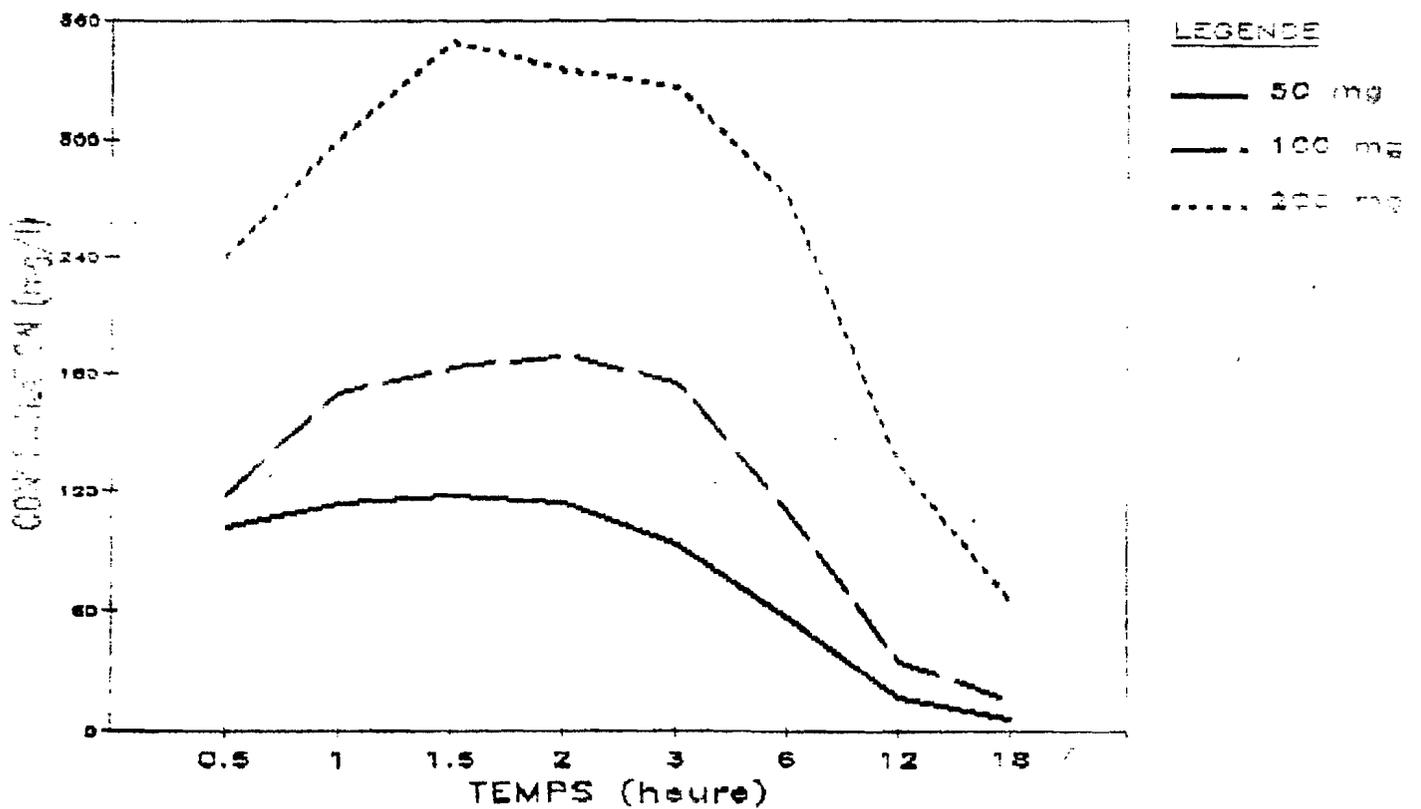


FIG 17: EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES A 50, 100 et 200 mg/kg IM CHEZ LES OVINS



Temps (heure)	0,50	1	1,50	2	3	6	12	18
Animal								
A	131,45	130,55	117,75	121,52	117,75	81	35,45	25,25
B	123,65	115,10	106,25	89	84,55	35,45	4,90	1,80
C	148,10	133,87	115,80	105,80	92,95	33,25	3,60	0,05
D	132,42	122,15	104,05	100,95	81	30,60	2,70	0
E	145,20	129,70	268,20	115,55	66,85	13,30	11,10	12,90
Moyenne	136,16	126,27	142,41	106,62	88,62	38,72	11,55	8
	± 8,94	± 6,63	± 61,84	± 11,12	± 16,48	± 22,08	± 12,05	± 9,66

Tableau 17 : Pharmacocinétique de la sulfadimidine chez les ovins
50 mg/kg voie I.V

Temps (heure)	0,50	1	1,50	2	3	6	12	18
Animal								
F	73,05	77,50	86,35	86,75	59,80	35,45	16,03	7,10
G	56,70	65,95	83,25	86,35	62,45	23,50	1,35	0
H	125,30	131,95	141,92	130,07	121,05	92,10	33,65	2,70
I	117,75	134,80	130,55	122	108,45	46,95	3,15	0
J	134,35	159,50	143,37	138,60	114,65	85	26,60	16,40
Moyenne	101,43	113,94	117,08	112,75	93,28	56,60	16,15	5,24
	± 30,21	± 35,33	± 28,28	± 21,64	± 26,10	± 26,74	± 12,45	± 6,04

Tableau 18 : Pharmacocinétique de la SDM chez les ovins
50 mg/kg Voie I.M

Temps (heure)	0,50	1	1,5	2	3	6	12	18
Animal								
A	144,77	203,17	180,87	200,82	193,20	122,45	42,95	15,55
B	123,05	147,17	195,57	216	189,40	131,47	40,75	13,30
C	125,30	180,87	192,72	173,75	174,22	98,70	8	0,50
D	78,80	112,90	119,12	133,87	116,77	68,20	19,50	6,70
E	114,87	189,40	210,20	202,70	203,60	109,35	53,60	32,35
Moyenne	118,09	169,61	182,73	189,25	175,07	108,77	34,40	15,15
	+ 17,36	+26,71	+26,05	+24,54	+24,66	+18,37	+13,64	+ 9,05

Tableau 19 : Pharmacocinétique de la sulfadimidine chez les ovins
100 mg/kg Voie I.M

Temps (heure)	0,50	1	1,50	2	3	6	12	18
Animal								
F	170,42	257,90	297,95	292,40	317,75	296,45	157,60	84,10
G	214,57	313,70	329,40	351,20	323,30	242,70	109,39	42,95
H	168,15	276,15	291,35	323,80	346,65	305,50	159,55	86,35
I	292,90	331,95	504,80	351,70	293,40	228,35	102,25	35,45
J	226,90	320,80	319,25	353,75	346,15	276,15	130,55	71,75
Moyenne	240,39	300,10	348,55	334,57	325,45	269,83	131,86	64,12
	+ 68,31	+27,65	+77,74	+23,31	+19,44	+29,32	+23,23	+20,65

Tableau 20 : Pharmacocinétique de la sulfadimidine chez les ovins
200 mg/kg Voie I.M

II.1.2 - Analyse pharmacocinétique

Il ressort de nos travaux, qu'aux faibles doses (50 mg/kg), la distribution de la SDM chez les ovins décrit un modèle monocompartimental. La variation de la concentration plasmatique suit une fonction monoexponentielle :

$$C = Be^{-\beta t}$$

Les différents paramètres, calculés à partir des constantes B et β sont indiqués dans les tableaux 21 et 22.

Aux fortes doses (100 et 200 mg/kg) par contre, après une administration intramusculaire, la distribution se fait selon un modèle bicompartimental alors que la variation de la concentration plasmatique s'exprime par la différence de deux fonctions exponentielles :

$$C = Be^{-\beta t} - Ae^{-\alpha t}$$

Les tableaux 23 et 24 mentionnent les différents paramètres que nous avons calculés à partir des constantes B, A, α , β .

Ovins 50mg/IV Para- mètres cinétiques	A	B	C	D	E	Moyenne
$t_{1/2}^{\beta}$ (h)	6,86	2,70	1,59	2,03	4,07	3,45 \pm 1,85
AUC (mg/l.h)	1414,25	594,13	618,53	548,53	811,80	797,47 \pm 314,79
Cl ml(h/kg)	35	84	81	91	62	70,60 \pm 19,81
Vd (l/kg)	0,34	0,32	0,18	0,26	0,36	0,29 \pm 0,06

Tableau 21 : Paramètres cinétiques chez les ovins en IV à 50 mg/kg

Ovins 50mg/IM Para- mètres cinétiques	F	G	H	I	J	Moyenne
$t_{1/2}^{\beta}$ (h)	4,81	1,98	3,36	2,11	5,13	3,47 \pm 1,28
AUC(mg/l.h)	689,32	357,33	975,83	651,72	1255,23	785,88 \pm 300,43
Cl ml(k/kg)	77	140	51	77	40	77 \pm 34,08
Vd (l/kg)	0,53	0,40	0,24	0,23	0,29	0,33 \pm 0,11

Tableau 22 : Paramètres cinétiques chez les ovins en I.M à 50 mg/kg

Ovins 100mg/kg IM Para- mètres cinétiques	A	B	C	D	E	Moyenne
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0,74	0,91	1,10	0,60	0,27	0,72 \pm 0,27
$t_{1/2\beta}$ (h)	4,10	3,64	1,57	3,64	5,82	3,75 \pm 1,32
AUC(mg/l.h)	1688,62	1670,11	1013,44	905,94	1945,90	1414,80 \pm 401,14
Cl ml (h/kg)	59	60	99	110	51	75,80 \pm 23,41
Vd (l/kg)	0,34	0,31	0,22	0,57	0,42	0,37 \pm 0,11

Tableau 23 : Paramètres cinétiques chez les ovins en IM à 100 mg/kg

Ovins 200mg/kg IM Para- mètres cinétiques	F	G	H	I	J	Moyenne
$t_{1/2\alpha}$ (h)	1,29	0,60	1,06	0,74	0,81	0,90 \pm 0,23
$t_{1/2\beta}$ (h)	6,66	5,13	6,66	4,74	6,18	5,86 \pm 0,78
AUC(mg/l.h)	4485,50	3419,15	4658,21	3269,56	4234,66	4013,42 \pm 553,34
Cl mg(h/kg)	45	58	43	61	47	50,8 \pm 7,12
Vd (l/kg)	0,43	0,42	0,40	0,41	0,41	0,42 \pm 0,007

Tableau 24 : Paramètres cinétiques chez les ovins en IM à 200 mg/kg

II.2 - RESULTATS CHEZ LES BOVINS

II.2.1 - Concentrations plasmatiques

Le tableau 25 résume les valeurs des concentrations plasmatiques obtenues chez les bovins après une administration intraveineuse à 100 mg/kg. La concentration à 30 minutes de 201,78 mg/l chute pour être de 38,35 mg/l à 24 heures où elle demeure supérieure à la CMI.

La courbe d'évolution des concentrations obtenues en fonction du temps est inscrite dans la figure 18.

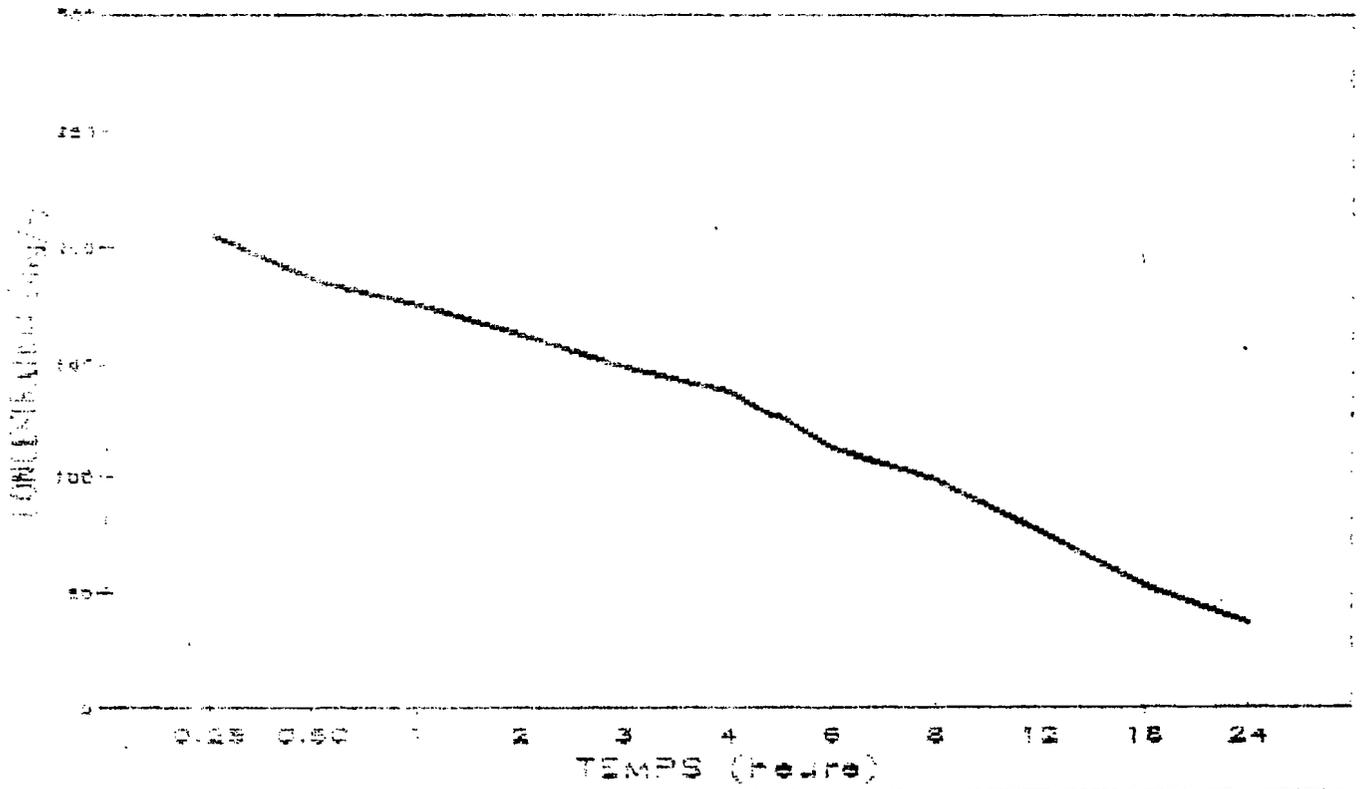
II.2.2 - Analyse pharmacocinétique des données

La distribution de la SDM, après une administration intraveineuse chez les bovins est décrite par un modèle bicompartimental, et la variation de la concentration plasmatique en fonction du temps est donnée par les équations bi-exponentielles de type :

$$C + Be^{-\beta t} + Ae^{-\alpha t}$$

Dans le tableau 26 sont inscrits les différents paramètres calculés à partir des constantes A, B, α , β .

FIG 18: EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES A 100 mg/kg IV CHEZ LES BOVINS



Temps heure Animal	0,25	0,50	1	2	3	4	6	8	12	18	24
A	170,86	159,98	150,94	137,58	128,34	120,54	93,22	88,98	62,20	40	27,50
B	224,46	195,70	181,74	173,32	167,18	138,82	116,84	102,66	71,50	56,66	38,40
C	187,62	178,13	169,20	155,37	142,35	132,83	107,81	95,79	71,40	49,95	34,59
D	221,94	197,96	187,50	171,88	152,98	148,88	119,52	99,80	85,54	56,66	38,40
E	219,62	196,27	187,50	171,88	152,98	148,88	119,52	99,80	85,54	56,84	39,66
Moyenne	201,78 ± 22,59	187,15 ± 15,93	180,04 ± 17,88	164,91 ± 18,40	150,43 ± 14,15	140,29 ± 12,78	114,70 ± 13,12	101,28 ± 8,76	77,52 ± 11,39	54,48 ± 8,78	38,65 ± 7,40

Tableau 25 : Pharmacocinétique de la sulfadimidine chez les bovins

Bovins 100mg/IV Para- mètres cinétiques	A	B	C	D	E	Moyenne
$t_{1/2}^{\alpha}$ (h)	4,33	3,14	3,16	1,45	1,71	2,75 \pm 0,92
$t_{1/2}^{\beta}$ (h)	10,85	14,12	12,23	11,15	11,62	11,99 \pm 1,01
AUC(mg/h)	2194,07	2978,60	2635,18	2885,57	2935,04	2725,69 \pm 234,12
Cl ml(h/kg)	45,50	33,50	37,90	34,70	34	37,12 \pm 3,92
Vd (l/kg)	0,71	0,68	0,66	0,55	0,57	0,63 \pm 0,05

Tableau 26 : Paramètres cinétiques chez les bovins en IV à 100 mg/kg

CHAPITRE III : DISCUSSION

Les résultats inscrits dans les tableaux précédents ont été obtenus par la méthode colorimétrique de BRATTON et MARSHALL [8] basée sur la diazo-copulation qui, contrairement à la chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C), ne nous a pas permis de distinguer la sulfadimidine libre de ses métabolites [5][6] [20].

Néanmoins, cette méthode nous a donné des résultats dont la fiabilité est satisfaisante.

III.1 - CHEZ LES OVINS

Les concentrations plasmatiques aux différentes doses d'administration nous ont permis de définir les modèles pharmacocinétiques correspondants à la distribution de la sulfadimidine. Et c'est grâce à ces modèles que nous avons pu calculer les paramètres quantifiant les différents temps de la pharmacocinétique.

Les valeurs du volume de distribution, paramètre d'appréciation de la répartition tissulaire de la sulfadimidine sont basses quelque soit la dose.

A 50 mg/kg, les valeurs trouvées après administrations intraveineuse et intramusculaire sont respectivement de 0,29 l/kg et 0,33 l/kg. Alors qu'en intramusculaire, aux doses de 100 mg/kg et 200 mg/kg, ces valeurs sont respectivement de 0,37 l/kg et 0,42 l/kg.

Cela nous permet de confirmer que la distribution de la sulfadimidine au niveau de l'organisme est faible.

Les valeurs des concentrations plasmatiques sont inférieures à la CMI avant la douzième heure après une administration à la dose de 50 mg/kg. Il en est de même à 100 mg/kg, où la concentration est inférieure à la CMI à 18 H, alors qu'à 200 mg/kg, l'effet thérapeutique persiste 24 h après. Cela confirme l'élimination rapide de la sulfadimidine.

La clairance totale, facteur de quantification de la capacité d'épuration de la sulfadimidine par l'organisme, est élevée aux différentes doses. En effet, à 50 mg/kg, les valeurs obtenues après administrations intraveineuse et intramusculaire sont respectivement de 70,6 ml/h/kg et 77 ml/h/kg. Alors qu'en intramusculaire à 100 et 200 mg/kg, ces valeurs sont respectivement de 75,8 ml/h/kg et 50,8 ml/h/kg. Ces valeurs élevées de la clairance confirment la localisation extracellulaire mais une fois de plus la vitesse d'élimination rapide de la SDM. Cette élimination rapide traduit une demi-vie biologique relativement courte :

3,45 h IV à 50 mg/kg ; 3,47 h I.V à 50 mg/kg ;
3,75 h IM à 100 mg/kg : 5,86 h I.M à 200 mg/kg.

Il ressort donc que la demi-vie d'élimination faible à la dose de 50 mg/kg croît lorsque la dose augmente. Cela est parfaitement en accord avec NOUWS [20] qui montre qu'aux faibles doses, les dérivés hydroxylés sont en proportion plus importante que les acétylés ; alors qu'à 100-200 mg/kg, les enzymes responsables de l'hydroxylation sont saturées de sorte qu'elle ne se produit pas.

III.2 - CHEZ LES BOVINS

Les résultats obtenus au cours de nos travaux sur les bovins montrent que l'évolution de la concentration plasmatique de la SDM, après une administration intraveineuse à 100 mg/kg peut être définie par un modèle bicompartimental.

Le volume de distribution permettant l'appréciation de la distribution tissulaire du produit est faible (0,63 l/kg). Les concentrations plasmatiques demeurent supérieures à la CMI même à 24 heures. A cela s'ajoute une clairance totale faible (37,12 ml/h/kg) inscrite dans le tableau 26. Cela est en relation avec l'élimination lente du produit que traduit une demi-vie d'élimination longue (11,99 h).

AKA [1], en travaillant sur des vaches gobra du Sénégal après une dose unique de 100 mg/kg, trouve des valeurs plus longues (18,22 h en IV et 20,25 h en IM). Alors que NOUWS [20] après une dose de 100 mg/kg en intraveineuse sur des bovins européens trouve 12 h.

III.3 - CHEZ LES DEUX ESPECES

A dose égale (100 mg/kg), la concentration plasmatique chez les ovins est inférieure à la CMI entre 12-18 h alors que l'efficacité thérapeutique persiste chez les bovins même à 24 heures.

Une des causes de cette différence significative 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 animale mais aussi de la dose administrée.

C'est ainsi qu'après avoir travaillé sur des bovins européens aux doses de 10 mg/kg et 100 mg/kg, NOUWS et al. [20] trouvent respectivement 3,5 h et 12 h comme temps de demi-vie d'élimination. L'explication vient du 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.

III.4 - CHOIX DE LA DOSE A ADMINISTRER

Après avoir administré la SDM en trois doses, il convient de choisir la dose la mieux adaptée aux résultats obtenus.

Chez les ovins, quelque soit la voie à 50 mg/kg la concentration plasmatique est inférieure à la CMI après 6 heures ; ce qui nécessite quatre administrations par jour. Alors qu'à 100 mg/kg, il faut attendre après 12 heures pour avoir un effet thérapeutique nul nécessitant deux injections par jour.

Enfin à 200 mg/kg, il faut une seule intervention par jour puisque la concentration plasmatique demeure supérieure à la CMI même à 18 heures.

Si l'on considère le problème par rapport à la contention, la dose de 50 mg/kg est d'office exclue et le choix porterait sur les 200 mg/kg.

Cependant, étant donné qu'aux fortes doses de 200 mg/kg nous avons une proportion importante de dérivés acétylés peu solubles, à l'origine des troubles rénaux ; alors la dose de 100 mg/kg avec deux administrations par jour ferait ce choix. Mais il se pose le problème de contention des animaux surtout s'ils sont nombreux.

Chez les bovins, les concentrations plasmatiques demeurent supérieures à la CMI même à 24 heures. D'ailleurs le problème ne se pose pas puisqu'il s'agit d'une dose unique de 100 mg/kg.

CONCLUSION GENERALE

La sulfadimidine est largement utilisée en médecine vétérinaire pour le traitement de nombreuses infections en productions animales.

Certains métabolites pourraient engendrer des problèmes en sulfamidothérapie. Il convient donc de trouver une méthode permettant de les identifier et de les quantifier, parce que la méthode de BRATTON que nous avons utilisée ne permet pas de distinguer la SDM de tous ses métabolites. Néanmoins, les résultats sont satisfaisants et fiables jusqu'à des concentrations de 0,50 mg/l.

Ce travail a porté sur dix moutons de race Djallonké et cinq bovins métis N'Dama-Baoulé. Les ovins ont reçu trois doses : 50 mg/kg en IV et IM, 100 mg/kg en IM, 200 mg/kg en IM. Alors que chaque bovin a reçu 100 mg/kg en IV. A la lumière de ces résultats, il ressort que : chez les ovins, le volume de distribution permettant l'appréciation de la répartition du produit dans les tissus à 50, 100 et 200 mg/kg sont respectivement : 0,29 l/kg ; 0,33 l/kg ; 0,37 l/kg ; 0,42 l/kg. Tandis que les demi-vie d'élimination correspondantes sont : 3,45 h ; 3,47 h ; 3,75 h ; 5,86 h. Ces demi-vies quoique faibles sont plus élevées chez les ovins européens avec des travaux semblables. Chez les bovins, le volume de distribution est de 0,63 l/kg tandis que la demi-vie d'élimination de 11,99 h est largement inférieure à celle trouvée au Sénégal. La dose d'administration la plus adaptée chez ces espèces est celle de 100 mg/kg.

Cette étude pharmacocinétique mérite d'être reprise en mettant l'accent sur l'identification et la quantification des différents métabolites par des méthodes plus performantes telle que la chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C.).

*
*
*

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

- 1 - AKA (K.)
La sulfadimidine : Approche pharmacocinétique chez les ruminants du Sahel.
Th. Méd. vét., Dakar; 1988, 44.
- 2 - ANIKA (S.M.) et SHETTY (S.N.)
Pharmacokinetics of sulfamethoxazole in west african kid dwarf goats.
Vet. pharmacol tox., 1982 ; 8 : 73-74.
- 3 - BAGGOT (J.D.)
Clinical utility and limitations of pharmacokinetics
Vet. pharmacol tox., 1980 ; 7 (65) : 397-413.
- 4 - BAGGOT (J.D.)
Principles of drug disposition in domestic animals : the basics veterinary clinical pharmacology saunders co.
Philadelphia ; 1977, 238 p.
- 5 - BEVILL (R.F.), DITTERT (L.W.) 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.
- 6 - BEVILL (R.F.), RAJINDER (M.S.), SHARON (H.M.)
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.
- 7 - BOURNE (DWA), RAJINDER (M.S.), RICHARD (F.B.)
Disposition of sulfonamides in food producing animals.
Pharmacokinetics of sulfamethazine in lambs.
Am. j. vet. Res., 1977 ; 38 : 967-972.

- 8 - BRATTON (A.C.) et MARSHALL (E.K.)
A new coupling component for sulfanilamide determination.
Journal of Biol. Chem., 1979 ; 128 : 537-551.
 - 9 - DOUTRESSOULE (G.)
L'élevage au soudan français ; son économie
Presse des Editions ERNEST IMBERT., ALGER ; 1947, 374 p.
 - 10 - FLORENT (J.M.) et FLORENT (P.M.)
La T.L.A chez le dindon ; approche pharmacocinétique.
Revue Méd. vét., 1986 ; 137 : 651-667.
 - 11 - FOURTILLAN (J.B.) et DUBOURG (D.)
Pharmacocinétiques sanguine et tissulaire de l'oxytétracycline après administration de la terramycine longue action chez la vache.
Vet. pharmacol tox., 1982 ; 8 : 133-134.
 - 12 - HIRTZ (J.)
Quelques notions fondamentales en pharmacocinétique (I)
La nouvelle presse médicale., 1977 ; 6 (26) : 2335-2338.
 - 13 - HIRTZ (J.)
Quelques notions fondamentales en pharmacocinétique (II).
La nouvelle presse médicale., 1977 ; 6 (27) : 2431-2435.
 - 14 - LE CHAT (P.)
Précis de pharmacodynamie
Revue Masson, 4e édition., Paris ; 1982.
 - 15 - LECHAT (P.), BISSELICHES (F.) et JUILLET (Y.)
Effets indésirables des médicaments.
Encycl. Méd. chir, thérapeutique., Paris ; 1976.
 - 16 - LEDOUX (J.M.)
La pharmacocinétique comparée du lithium.
Th. Méd. vét., Toulouse ; 1980, 110.
-

- 17 - NAWAZ (M.)
Facteurs modifiant la distribution de sulfadimidine
chez l'animal.
Vet pharmacol tox., 1982 ; 8 : 193-194.
- 18 - NAWAZ (M.)
Pharmacokinetics and urinary excretion of sulfadimidine in
sheep during summer and winter.
The Veterinary Record., 1983 ; 16 : 379-381.
- 19 - NELSON (E.)
Kinetics of drug absorption, distribution, metabolism and
excretion.
J. pharm. Sci.; 50 : 181-192.
- 20 - NOUWS (J.F.M.), VREE (T.B.), AERTS (R.) et GRONDEL (J.)
Pharmacokinetics and residues of sulfadimidine, its
N₄-Acetyl and hydroxy metabolites in food producing animals.
Archiv für Lebensmittelhygiene., 1986 ; 37 : 57-84.
- 21 - OUATTARA (L.)
Effet du phénobarbital sur la pharmacocinétique de la
sulfadimidine chez les caprins du Sahel.
Th. Méd. vét., Dakar ; 1989, N° .
- 22 - RASKOVA (H.), CELEDA (L.), URBANOVA (Z.)
Extension of coccidiosis and sulfadimidine treatment in
large agglomerations of preruminant calves.
Vet. pharmacol tox., 1982 ; 8 : 215-218.
- 23 - RESCIGNO (A.) et SEGRE (G.)
Drug and tracer kinetics
Blaidell publishing company, Waltham MA ; 1966, 200 p.
- 24 - RUCKEBUSCH (Y.)
Physiologie, pharmacologie et thérapeutique animales.
Maloine., Paris ; 1947, 424 p.

- 25 - SCHMITT (H.)
Eléments de pharmacologie
Flammarion, 4e édition, Paris ; 1970, 612 p.
- 26 - SOMOGYJI (A.)
Les résidus pharmaceutiques.
Santé du monde., 1985 ; 2 : 26-27.
- 27 - TILLMENT (J.P.)
La diffusion des médicaments dans l'organisme.
J. pharmacol. clin., 1974 ; 1 : 7-19.
- 28 - WAL (J.M.)
Evolution du concept de résidu dans les produits animaux
des antibiotiques utilisés en élevage.
Ann. nutr. alim., 1979 ; 33 : 326-341.
- 29 - WAGNER (J.G.)
Biopharmaceutics ; absorption aspects.
J. pharm. Sci., 1961 ; 50 : 359-362.
- 30 - WAGNER (J.G.) et NORTHAM
Estimation of volume of distribution and half life of a
compound after rapid intravenous inject.
J. pharm. Sci., 1967 ; 56 : 529-531.

SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE DAKAR

"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 Vétérinai-
res

VU

LE DOYEN
de la Faculte 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