

ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES

E. I. S. M. V.

ANNÉE 1989

N° 31



**EFFET D'UN INDUCTEUR, LE PHENOBARBITAL
SUR LA PHARMACOCINETIQUE DE LA SULFADIMIDINE
CHEZ LES CAPRINS DU SAHEL**



ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRES DE DAKAR

BIBLIOTHEQUE

THESE :

présentée et soutenue publiquement le 19 Juillet 1989
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
pour obtenir le grade de DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

par

Lassina OUATTARA

né le 31 Janvier 1963 à Bobo-Dioulasso (BURKINA FASO)

Président du Jury : Monsieur René NDOYE
Professeur, Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar

Directeur de Thèse - Rapporteur : Monsieur François Adebayo ABIOLA
Professeur Agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar

Membres ; Monsieur Justin Ayayi AKAKPO
Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar

Monsieur Emmanuel BASSENE
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

I - PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1 - ANATOMIE-HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

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

2 - CHIRURGIE-REPRODUCTION

Papa El. Hassan DIOP	Maitre 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	Maitre 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
Salifou SAHIDOU	Moniteur

7 - PATHOLOGIE MEDICALE-ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ET CLINIQUE AMBULANTE

Théodore ALOGNINOUWA	Maître de Conférences Agrégé
Roger PARENT	Maître-Assistant
Jean PARANT	Maître-Assistant
Jacques GODFROID	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
Mohamadou M. LAWANI	Moniteur

10 - PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES
ET MEDICALES

Germain Jérôme SAWADOGO
Samuel MINOUNGOU

Maître de Conférences Agrégé
Moniteur

11 11 - ZOOTECHE-ALIMENTATION

Kodjo Pierre ABASSA
Moussa FALL

Chargé d'enseignement
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
Juridiques et Economiques
Université Ch. A. DIOP

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 LIEGE. (BELGIQUE)

- MICROBIOLOGIE-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 Faculté de Médecine
Vétérinaires
Université de LIEGE (Belgique)

-- ZOOTECHEMIE-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. GUIDETTE

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

-- BIOCHIMIE

A.RICO

Professeur
ENV Toulouse (FRANCE)

J E

D E D I E

C E

T R A V A I L . . .

A Allah Le Miséricordieux

A mon père OUIATTARA Sié Amadou

Ce travail te revient car tes sacrifices consentis n'ont d'égale mesure que le souci de la réussite de tes enfants.

Toute ma gratitude et éternel amour filial.

A ma mère GUIRA Salimata

C'est à toi que se tournent toujours mes pensées pour m'avoir édifié dans la dignité. Seul l'amour d'une mère peut expliquer ton abnégation.

Rassure toi de la ferveur de mon attachement filial et de ma profonde reconnaissance.

A ma grand-mère

Ta bienveillance m'a été un viatique pour le temps qui m'a séparé de toi. Je t'aime bien...

A mon frère Youssouph et à mes soeurs Meïmouna, Aïssata, Ardjata, Bibata

Pour que notre solidarité et notre amour fraternel nous aident à regarder davantage dans la même direction.

A mes tantes et oncles

A mes nièces et neveux

A mes cousins et cousines

A mon oncle KAM Sié Frédéric :

Tu resteras le modèle de la source intarissable de conseils avisés.

Merci pour tout ce que tu fais pour moi.

Aux familles SOME Naon Drissa, DAO Seydou, ADEOTI

Aux familles AOUBA, SOU, NOMBRE

A TEGUERA Fatoumata et famille à Dakar

Au Docteur Vazin DEA : Tu sais, je sais, Dieu sait...

A tous mes amis et amies

A tous mes camarades de la 16e Promotion de l'E.I.S.M.V.

Aux aînés de la profession vétérinaire

A tous les étudiants vétérinaires

Aux étudiants Burkinabé à Dakar

Au F.A.C. :

Pour l'appui à la réalisation de ma vocation

Au BURKINA FASO et à son vaillant peuple

Au SENEGAL : "Dieuredieuf" pour ta Téranga

A tous les peuples qui oeuvrent pour un monde où les hommes seront plus hommes...

A NOS MAITRES ET JUGES

MONSIEUR REINE NDOYE, Professeur et Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar.

En acceptant aimablement la présidence de notre jury de thèse vous confirmez tout le bien qu'on dit de vous. Cela nous honore et nous vaut de vous présenter nos hommages respectueux et notre profonde gratitude.

MONSIEUR FRANCOIS ADEBAYO ABIOLA, Professeur Agrégé à L'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar

Vous avez conduit avec dextérité ce travail en lui imprimant toute la rigueur preuve de votre disponibilité sans faille. Travailler avec vous nous a énormément édifié dans l'amour du travail soigné. Tous nos remerciements et notre profonde reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour nous.

MONSIEUR JUSTIN AYAYI AKAKPO, Professeur à l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar

*Tout le plaisir est pour nous de vous compter dans notre jury de thèse. Votre caractère jovial et votre amour du travail bien fait nous ont toujours séduit.
Profonde gratitude et sincères remerciements.*

MONSIEUR EMMANUEL BASSENE, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury de thèse nous honore. Sincères remerciements et profonde reconnaissance.

REMERCIEMENTS

Au Docteur Abou Bakary BADO pour le dévouement permanent manifesté à notre endroit.

Au Docteur DEMBELE Mpé Augustin, DRABO Siaka, BAMBARA Xavier et tout le personnel du Service provincial de l'Elevage du Houet.

Au personnel du Département de Pharmacie Toxicologie de l'E.I.S.M.V.

A Madame THIAM pour la dactylographie

A tous ceux dont l'apport a permis la réalisation de 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

	PAGE
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</u>	3
<u>CHAPITRE I : PHÉNOBARBITAL ET SULFADIMIDINE : GÉNÉRALITÉS</u>	
I-1. LE PHENOBARBITAL.....	4
I-1.1. Historique.....	4
I-1.2. Structure -Préparation.....	5
I-1.3. Propriétés physiques.....	6
I-1.4. Propriétés chimiques.....	7
I-1.5. Pharmacocinétique.....	7
I-1.5.1. Absorption.....	7
I-1.5.2. Diffusion.....	8
I-1.5.3. Biotransformations.....	8
I-1.5.4. Elimination.....	9
I-1.5.6. Indications-Toxicité.....	9
I-2. LA SULFADIMIDINE.....	11
I-2.1. Structure - Préparation.....	11
I-2.2. Propriétés physiques et chimiques.....	12
I-2.3. Pharmacocinétique.....	13
I-2.3.1. Absorption.....	13
I-2.3.2. Distribution.....	13
I-2.3.3. Biotransformations.....	15
I-2.3.4. Elimination.....	20
I-2.4. Indications - Toxicité.....	20

<u>CHAPITRE II : DONNÉES GÉNÉRALES DE PHARMACOCINÉTIQUE.....</u>	21
II-1. <u>DEFINITIONS.....</u>	21
II-2. THEORIE COMPARTIMENTALE.....	22
II-3. PARAMETRES ET ANALYSE PHARMACOCINETIQUES.....	24
II-3.1. Calcul des paramètres.....	25
<u>CHAPITRE III : L'EFFET INDUCTEUR.....</u>	28
III-1. GENERALITES.....	28
III-1.1. Caractères des principaux inducteurs.....	29
III-1.2. Classification des inducteurs.....	29
III-1.3. Mécanismes moléculaires de l'induction....	30
III-2. EFFET INDUCTEUR DU PHENOBARBITAL.....	33
III-2.1. Point d'impact de l'effet inducteur :	
le cytochrome P-450.....	33
III-2.1.1. Structure.....	33
III-2.1.2. Localisation.....	34
III-2.1.3. Fonction.....	34
III-2.2. Conséquences biologiques de l'effet inducteur	37
III-2.3. Variabilité de l'effet inducteur.....	39
III-2.3.1. L'espèce.....	39
III-2.3.2. La souche.....	39
III-2.3.3. Le sexe.....	40
III-2.3.4. L'âge.....	40
III-2.3.5. L'état physiologique.....	40
III-2.3.6. L'organe.....	40
III-2.3.7. L'individu.....	41
III-2.3.8. L'alimentation.....	41
III-2.3.9. Variabilité temporelle de l'activité cellulaire.....	41

I-2.5. Dosage plasmatique de la sulfadimidine	57
I-2.6. Analyse statistique.....	60
I-2.6.1. Estimation de la moyenne, de la variance et de l'écart type à partir d'un échan- tillon de taille n	60
I-2.6.2. Test de comparaison des moyennes.....	61
<u>CHAPITRE II - RÉSULTATS</u>	62
II-1. ANALYSE PHARMACOCINETIQUE.....	69
II-1.1. Administration intramusculaire.....	69
II-1.2. Administration orale.....	71
II-2. ANALYSE DE L'EFFET INDUCTEUR.....	71
<u>CHAPITRE III - DISCUSSION</u>	73
III-1. DU CHOIX DES ANIMAUX.....	73
III-2. DE LA METHODOLOGIE SUIVIE.....	73
III-3. DES RESULTATS.....	74
<u>CONCLUSION</u>	79
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	81

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

Dans l'exercice de la profession médicale vétérinaire, un schéma thérapeutique est exceptionnellement limité à la prescription d'une seule drogue. Associer des médicaments est quelquefois une obligation ou une nécessité en raison de la coexistence de plusieurs pathologies. Si peu d'associations médicamenteuses ont des conséquences cliniques importantes pour l'organisme malade, il importe cependant que le vétérinaire connaisse les diverses interactions entre médicaments.

Souvent complexes, ces interactions médicamenteuses se caractérisent par les manifestations suivantes : augmentation ou diminution de l'effet thérapeutique recherché, apparition d'effets toxiques. Les médicaments qui entraînent une augmentation d'activité du métabolisme agissent généralement par une augmentation d'activité du système d'hydroxylation des enzymes microsomales hépatiques. (42) Ce système peut être activé par de nombreuses substances biologiques ou chimiques notamment des médicaments mais aussi des polluants de l'environnement ; ces composés sont appelés inducteurs. Le problème est rendu encore plus complexe par le fait que chaque espèce réagit différemment (1).

Au premier rang des inducteurs figure le phénobarbital désigné comme chef de file des inducteurs lents. A ce titre, il a fait l'objet de nombreuses études d'induction enzymatique chez les rongeurs principalement le rat.

Expérimenté sur les caprins au laboratoire de Pharmacie Toxicologie de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (E.I.S.M.V.) de Dakar, l'effet inducteur du phénobarbital est apprécié à travers les modifications du comportement pharmacocinétique de la sulfadimidine qu'il engendre.

Ce travail débute par une synthèse bibliographique sur le phénobarbital, la sulfadimidine et des données générales de pharmacocinétique. La deuxième partie rassemble nos expériences personnelles basées sur le dosage plasmatique de la sulfadimidine avant et après administration de l'inducteur. La comparaison des deux profils cinétiques permet ainsi d'approcher le phénomène complexe qu'est l'induction enzymatique chez les caprins.

A la différence des animaux de laboratoire, nos travaux sont menés sur des animaux d'élevage d'où leur intérêt pratique qui exclut toute extrapolation.

PREMIERE PARTIE : E T U D E B I B L I O G R A P H I Q U E .

Cette partie comporte trois chapitres :

- le premier présente le phénobarbital et la sulfadimidine
- le deuxième chapitre brosse des données générales de pharmacocinétique
- le troisième chapitre consigne l'effet inducteur.

CHAPITRE I - PHÉNOBARBITAL ET SULFADIMIDINE : GÉNÉRALITÉS

I-1. LE PHENOBARBITAL

I-1.1. Historique

L'historique du phénobarbital (PB) se confond avec celle des barbituriques en général.

Avant l'avènement des barbituriques, le sommeil et la sédation de la douleur étaient obtenus par l'opium et l'alcool.

En 1864 les travaux de ADOLPH VON BAEYER rapportent la synthèse d'un nouveau composé qualifié d'acide barbiturique.

En 1886, des uréthanes et des uréides à chaînes ouvertes furent introduits sur le marché; mais ces composés ne purent valablement remplacer l'opium et l'alcool.

En 1903 FISCHER et VON MERING substituèrent le groupement méthylène de l'acide barbiturique par des groupements éthyle : le premier barbiturique était né et ce composé prit le nom de diéthyl malonylurée (VERONALND).

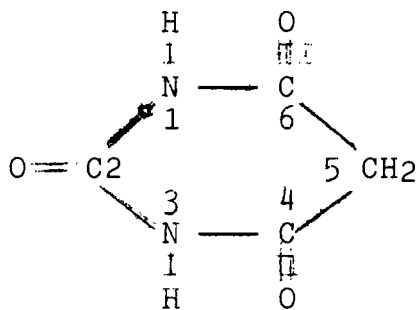
En 1912, l'équipe de LOEWE mit sur le marché le deuxième barbiturique : le phénobarbital (GARDENALND).

Les années suivantes, plus de 2500 barbituriques furent synthétisés dont plus d'une cinquantaine utilisée à des fins thérapeutiques.

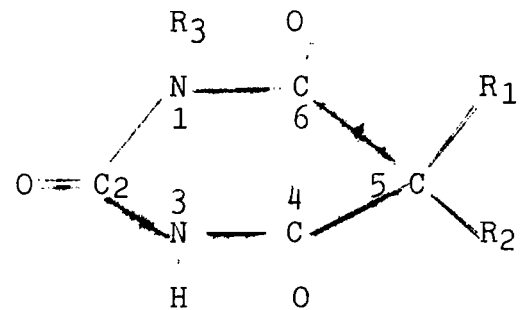
Dans cette euphorie des barbituriques, les Américains mirent sur le marché en 1932 les Thiobarbituriques. Ces derniers ont rapidement joint à leur effet hypnotique la rapidité de leur action.

I-1.2. Structure - Préparation

Le phénobarbital ou 5 - éthyl - 5 phényl - 1,4,6 (1H, 3H, 5H) - pyrimidine trione est un dérivé de substitution en 5 de la malonylurée qui résulte de la condensation de l'acide malonique (CH (COOH)₂) et de l'urée CO(NH₂)₂ (Figure 1)



Acide barbiturique
= Malonylurée.



Structure générale des
barbituriques.

Le phénobarbital est un oxybarbiturique cyclique dont la structure est la suivante :

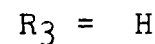
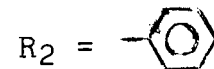
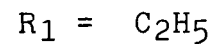
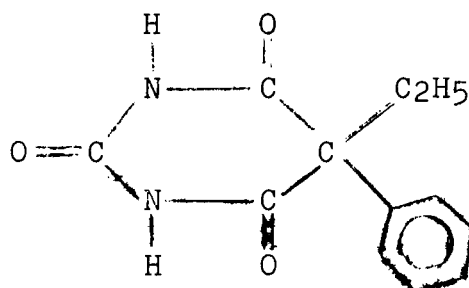


Figure 1 : Phénobarbital (GARDENALND)

I-1.3. Propriétés physiques

Le PB est une poudre microcristalline blanche, inodore, de saveur amère. Il est insoluble dans l'eau pure mais soluble dans les solvants organiques comme le chloroforme, l'acétone, le méthanol. Il est également soluble dans les solutions aqueuses alcalines du fait du passage de la forme lactame à la forme tautomère : la forme lactime (Figure 2)

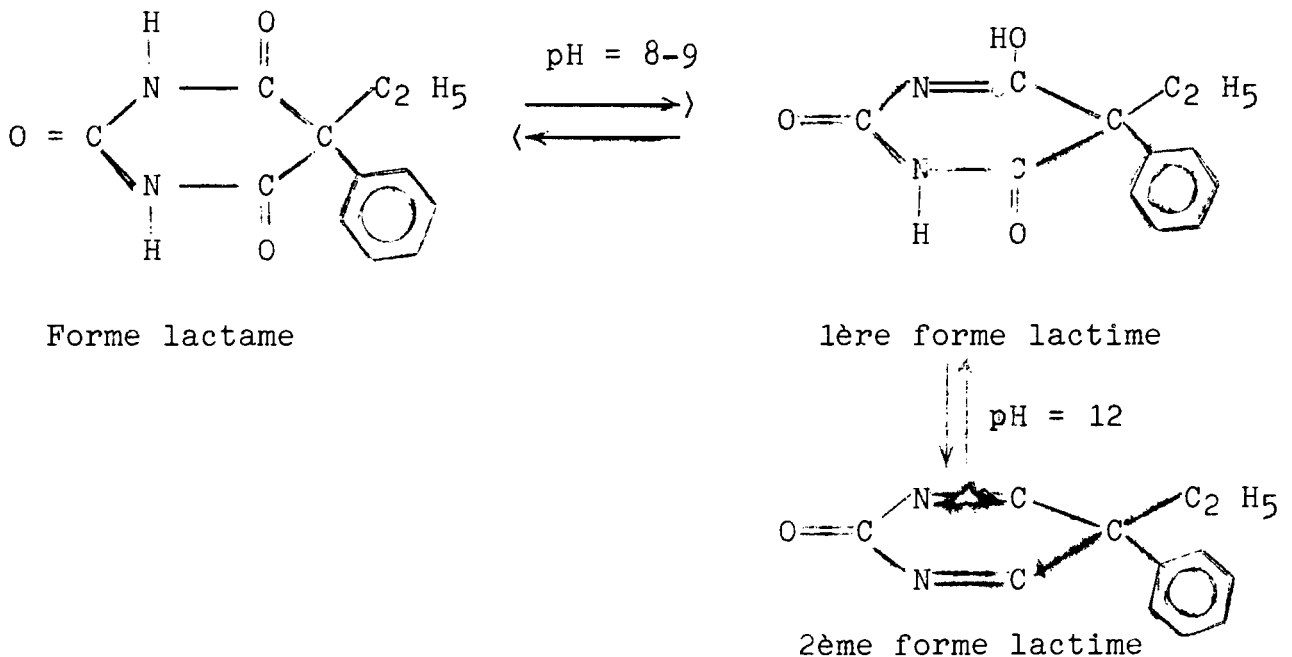


Figure 2 : Tautomérie du phénobarbital

Sous forme lactame, le PB n'a pas de spectre d'absorption dans l'ultraviolet. Ce spectre n'apparaît qu'en milieu alcalin du fait de la présence de double liaisons conjuguées.

I-1.4. Propriétés chimiques

Du fait de la tautomérie, le PB est un acide faible ; une première acidité apparaît à pH 8 et une seconde à pH 12. Mais pharmacologiquement, le PB est considéré comme un monoacide, le pH 12 ne pouvant être obtenu dans l'organisme.

De $pK_a = 7,2$ le PB se trouve en grande partie sous forme non dissociée (26). Le caractère acide faible appelle des conséquences intéressantes :

- on peut préparer des sels de PB pour administration intraveineuse
- on pourra précipiter le PB par des acides et réaliser son extraction par des solvants dans lesquels il est soluble.

Malgré sa solubilité en solutions salines, le PB a l'inconvénient d'être peu stable ; il se dégrade en donnant l'urée.

Comme réaction d'identification, nous retiendrons la réaction de PARRI couramment utilisée. En solution alcoolique ou acétique, l'addition de quelques gouttes de nitrate de cobalt ou d'une amine donne une coloration rose persistante.

I-1.5. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du PB est marquée par le caractère acide faible qui se retrouve au niveau des quatre étapes.

I-1.5.1. Absorption

Le PB est bien absorbé par la voie digestive et cette absorption se fait déjà au niveau de l'estomac. Au niveau intestinal, le pH tend plutôt vers la basicité mais le $pK_a 7,2$ n'est pas encore atteint.

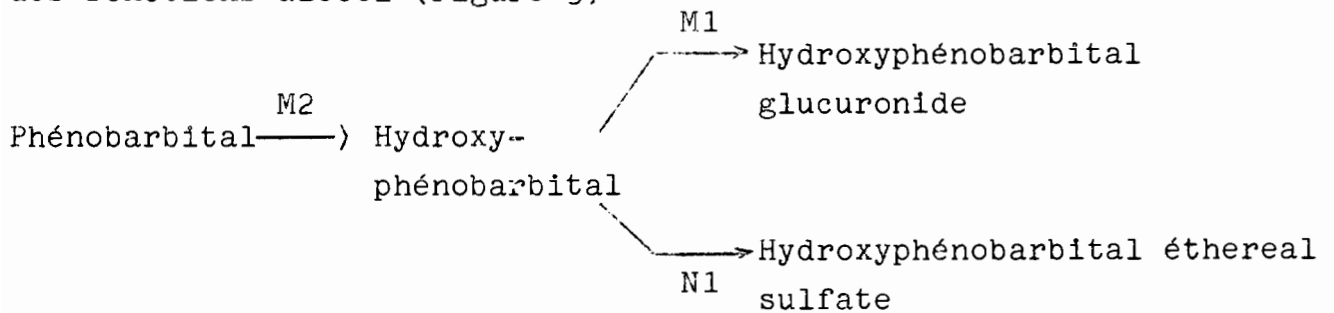
Théoriquement, la résorption devrait être inférieure à celle du milieu gastrique mais l'abondance d'irrigation du milieu intestinal laisse penser que la résorption est la même sinon qu'elle est meilleure.

I-1.5.2. Diffusion

Actuellement, on s'accorde à penser que dans un premier temps le PB se concentre au niveau des centres nerveux ; il s'en suit une redistribution secondaire avec accumulation dans les graisses.

I-1.5.3. Biotransformations

Les réactions de biotransformations ont lieu surtout dans les microsomes hépatiques. La principale transformation est l'oxydation des chaînes linéaires substituées en 5 faisant apparaître des fonctions alcool (Figure 3)



M1 = conjugaison microsomale

M2 = oxydation microsomale

N1 = conjugaison extramicrosomale.

Figure 3 : Biotransformation du phénobarbital

Source (21)

L'hydroxyphénobarbital glucuronide et l'hydroxyphénobarbital éthereal sulfate sont des métabolites inactifs.

La dégradation du PB est presque nulle, l'action est donc de longue durée.

I-1.5.4. Elimination

Elle est essentiellement urinaire. La durée d'action est prolongée du fait de la faible vitesse de clairance rénale. Aucune modification de la molécule n'a lieu in vivo et les composés sont éliminés en nature par les reins (14).

I-1.6. Indications - Toxicité

En médecine humaine, l'indication majeure est le sommeil. Le PB est également utilisable per os comme anti-épileptique ; par voie intramusculaire dans les états convulsifs aigus.

En médecine vétérinaire, on utilise les effets sédatifs anesthésiques et anticonvulsivants. Selon CAZENAVE (10) le PB est utilisable en pré-anesthésie aux doses suivantes :

- Equidés : 8 à 10g per os dans du son frisé une heure avant l'intervention
- Bovidés : 1,5 à 2g / 100kg de poids au sujet à jeûn depuis 24 heures supprime les défenses.
- Mouton et chèvre : prémédication en réduisant les doses des bovins de moitié.

D'après DAYKIN (14) la principale utilisation du PB chez le chien est son effet anticonvulsivant dans le traitement des maladies diverses et les intoxications à syndrome convulsivant.

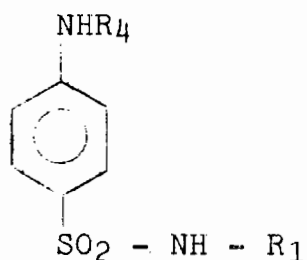
Les intoxications par les barbituriques chez les animaux ont une étiologie accidentelle ou par malveillance. Les manifestations sont essentiellement respiratoires avec perturbation des mouvements respiratoires, hypotension puis l'animal sombre dans un coma. C'est le coma barbiturique qui précède la mort.

I-2. LA SULFADIMIDINE (SDM)

I-2.1. Structure - Préparation

La sulfaméthazine ou sulfadimidine ou sulfadimérazine est une sulfonamide antibactérienne. On peut la définir structurellement comme un composé organique obtenu par synthèse et caractérisé par la présence d'une fonction sulfonamide ($\text{SO}_2 - \text{NH}_2$).

Les sulfonamides antibactériennes dérivent toutes d'une structure paraaminobenzène sulfonamide diversement substituée par R_1 ou R_4



Pour la sulfadimidine, $\text{R}_1 = \text{H}$ et $\text{R}_4 = \text{pyrimidine}$ d'où la structure représentée par la figure 4

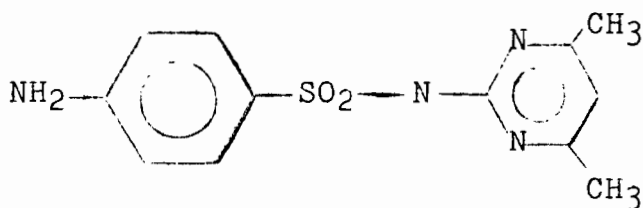


Figure (4) : Structure de la sulfadimidine

La synthèse de la SDM se réalise en général à partir d'une amine aromatique, le plus souvent l'aniline. On peut décomposer en quatre étapes le procédé de synthèse à partir de cette molécule de base peu chère (2).

La 1ère étape est la protection de la fonction aminée. Elle est faite par acétylation ou formylation (Figure 5a)

La 2ème étape est la préparation du sulfochlorure par action de la chlorhydrine sulfurique. Le paraacétaminobenzène sulfochlorure constitue le produit de base pour l'obtention de nombreux sulfamides (Figure 5b).

La 3ème étape consiste en une condensation avec une amine ou l'ammoniaque (Figure 5c).

Enfin, la libération de la fonction amine par hydrolyse acide constitue la 4ème étape. (Figure 5d).

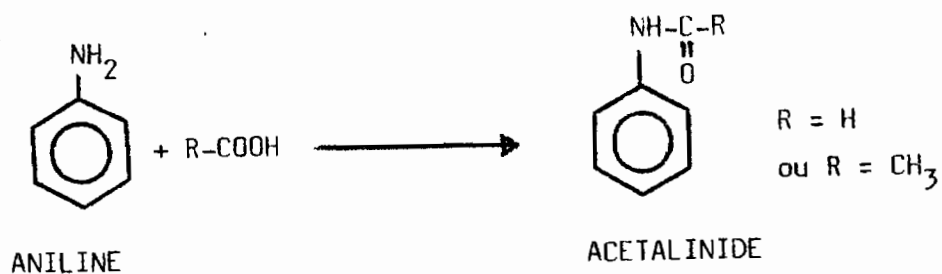
I-2.2. Propriétés physiques et chimiques

La SDM est une poudre cristalline blanchâtre, inodore, de saveur amère et dont le poids moléculaire est de 278 (2).

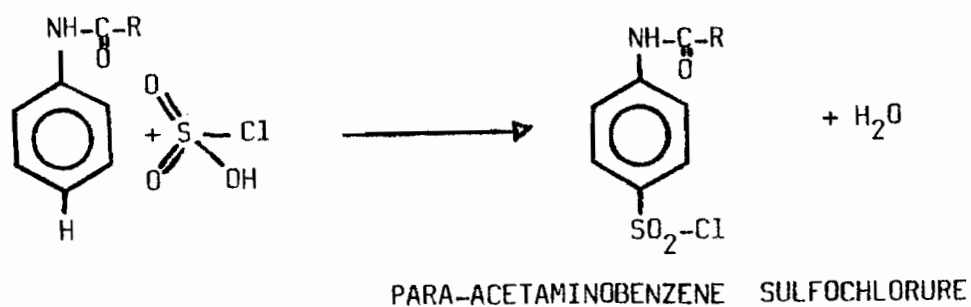
Son point de fusion est de 197° à 200°C et elle est pratiquement insoluble dans l'eau à l'état de base (quelques mg/l), assez soluble dans l'acétone, l'alcool mais très peu dans le chloroforme, le benzène et l'éther soluble en milieu alcalin du fait de la forme tautomère.

En solution alcoolique, la SDM présente un spectre d'absorption dérivant de celui du benzène modifié spécifiquement par le groupement pyrimidinique qui influence la délocalisation des électrons du cycle.

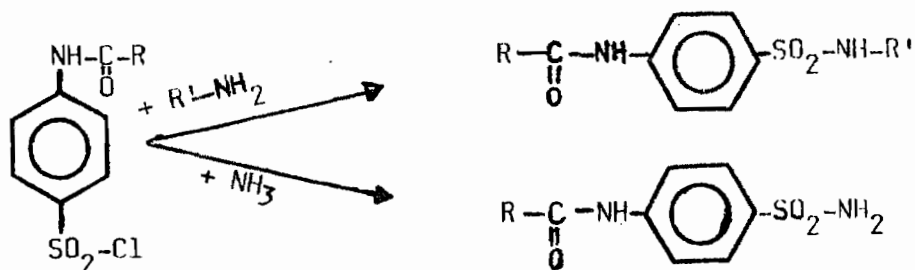
L'absorption maximale est à 242 nm.



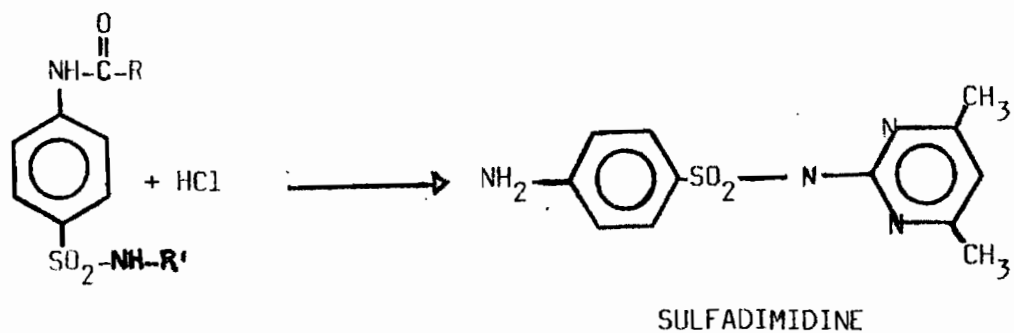
a) ACETYLATION DE L'ANILINE



b) PREPARATION DU SULFOCHLORURE



c) CONDENSATION AVEC UNE AMINE OU L'AMMONIAQUE



d) LIBERATION DE LA FONCTION AMINE

FIGURE 5 : PREPARATION DE LA SULFADIMIDINE

Du point de vue chimique, la SDM est caractérisée par la présence de deux groupements fonctionnels leur conférant un caractère amphotère. Cependant, ce n'est pas un ampholyte vrai car il n'est pas également ionisé 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-2.3. Pharmacocinétique

I-2.3.1. Absorption

En administration per os, la SDM qui se comporte comme un acide faible avec un p_a de 7,4 sera bien absorbée. L'absorption est rapide et dans une forte proportion (70 à 90 p 100) au niveau de l'intestin grêle surtout et aussi dans l'estomac.

Par voie parentérale, les voies intramusculaire et sous-cutanée 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 préférée pour les solutions de sels de SDM.

I-2.3.2. Distribution

Après absorption, la SDM gagne le sang où elle est faiblement liée aux protéines ; seule la forme libre non ionisée sera distribuée dans les différents tissus de l'organisme. Ainsi, le pourcentage de fixation protéique (inférieur à 20) pour la SDM conditionne en partie sa demi-vie plasmatique ; c'est pourquoi la SDM est classée parmi les sulfamides retardés.

La diffusion est bonne dans les espaces extracellulaires. Après administration, la SDM 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 à son pourcentage de fixation aux albumines sériques.

I-2.3.3. Biotransformations

Les principales réactions de biotransformation subies par la SDM sont l'hydroxylation et l'acétylation.

En effet, comme le montre la Figure 6 : la SDM peut être métabolisée par hydroxylation en positions 5 et 6 du noyau pyrimidinique et par acétylation-désacétylation. L'hydroxylation de l'hétérocycle pyrimidinique est assurée par les monooxygénases cytochromes P-450 dépendantes du foie. L'importance de cette hydroxylation varie en fonction de l'espèce ; elle est plus dominante chez les chevaux, les veaux, les vaches et les poules pondeuses (35).

Les métabolites résultant de la biotransformation de la SDM sont principalement:(Figure 6)

- N₄ -acétyl sulfadimidine (N₄SDM)
- 6 hydroxyméthyl - sulfadimidine (SCH₂OH)
- 5 hydroxysulfadimidine (SOH)

Après hydroxylation, les métabolites peuvent être glucuronocconjugués et acétylés (Figure 7). Les métabolites hydroxylés sont microbiologiquement actifs et peuvent être potentialisés par le Trimethoprim (37)

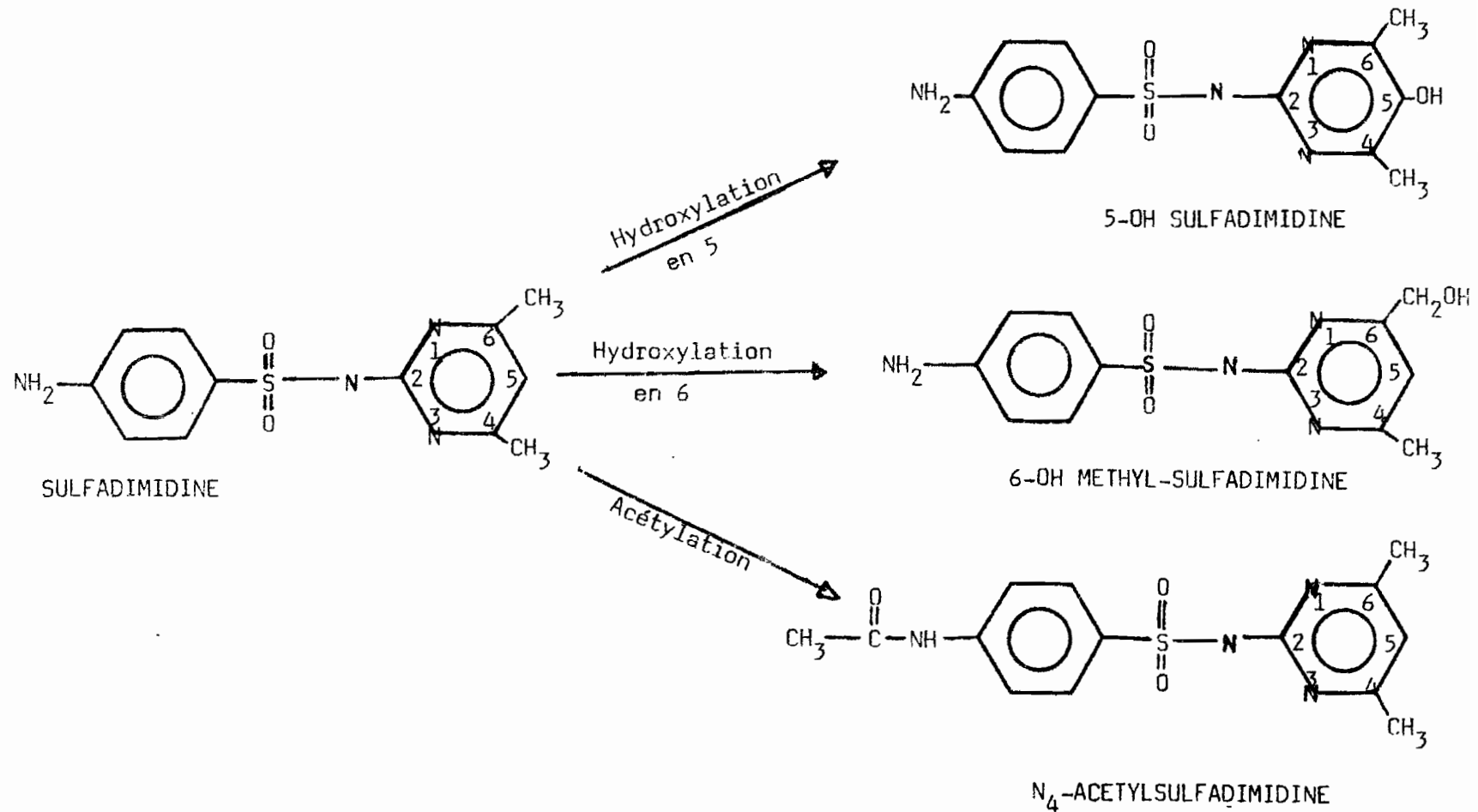
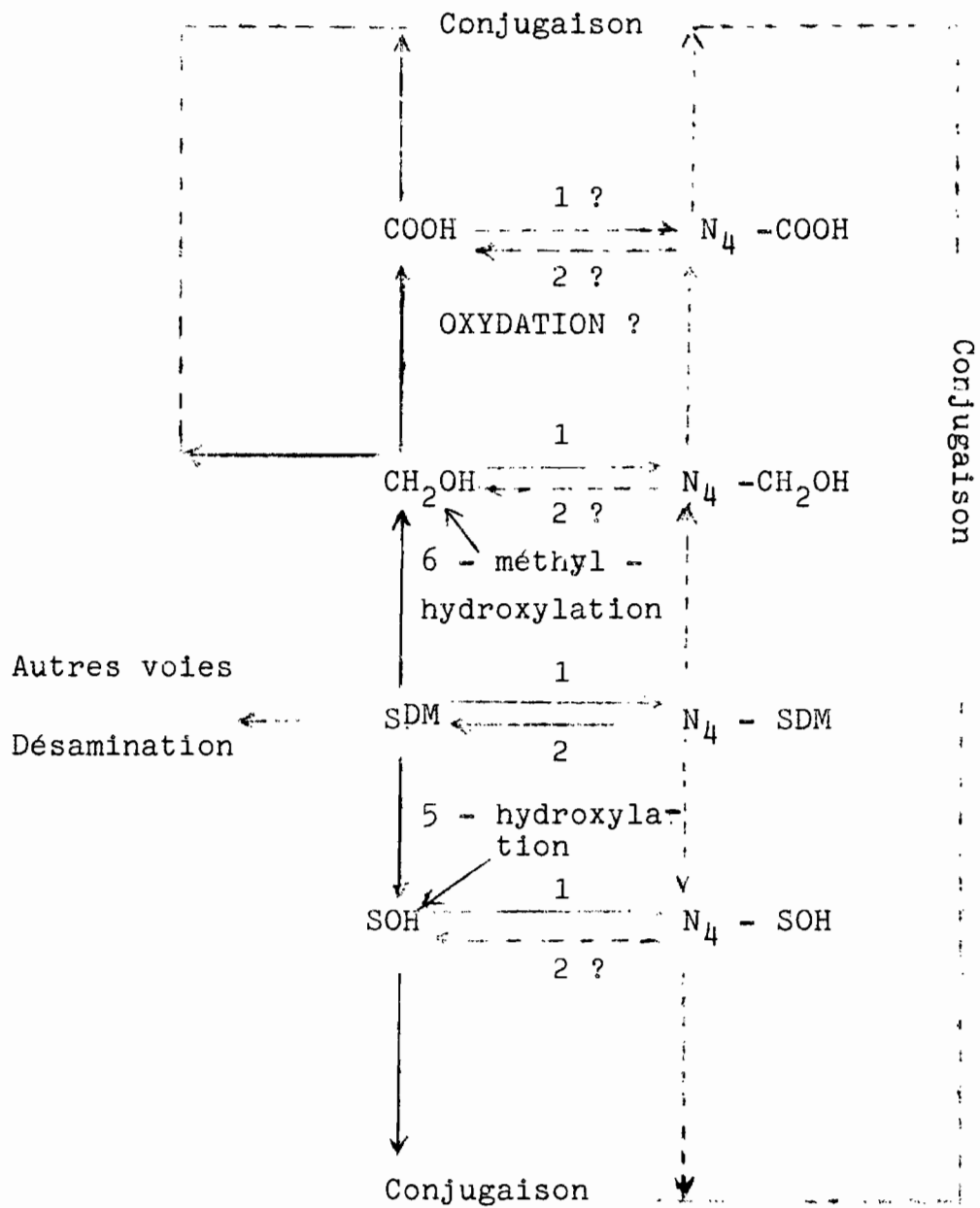


FIGURE 6 : STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA SULFADIMIDINE, DE SES 5-HYDROXY-4,6-DIMETHYLPYRIMIDINE (SOH), 6-HYDROXYMETHYL-4-METHYLPYRIMIDINE (SCH₂OH) ET DE SON N₄-ACETYL METABOLITE (N₄-SDM)

Source (35).



1 = Acétylation
2 = Désacétylation
..?= Prémumée

Figure 7 : Voies métaboliques de la sulfadimidine

Source (35)

D'après NOUWS (35), chez les mammifères et les oiseaux le métabolisme de la sulfadimidine implique que la drogue mère est transformée en une forme plus rapidement éliminable que cette drogue mère. Cependant, la vitesse d'hydroxylation, de la conjugaison subséquente ainsi que de l'acétylation est supérieure à l'élimination de la SDM.

Chez les chèvres naines, les vaches, les veaux et les poulets, l'hydroxylation du groupement 6-méthyl (SCH₂OH) domine celle en position 5 (SOH). Chez les chèvres, la vitesse d'hydroxylation est plus élevée que chez les veaux et les vaches. Toutes ces variations interspécifiques dans le métabolisme de la SDM sont liées à des facteurs divers notamment ceux affectant son absorption et son élimination comme l'âge de l'animal, son état de santé(4),(36), l'alimentation, la saison (31).

Le tableau 1 donne ainsi en fonction des espèces les pourcentages moyens de SDM et de ses métabolites dans le plasma selon la dose.

Espèces	Dose mg/kg	p100 SDM	p100 N ₄ -SDM	p100 SCH ₂ OH	p100 SOH	p100 X(+gluc)*
Homme (S) ^{a)}	12	57,6	32,7	-	-	-
(F)	12	23,5	67,3	-	-	-
Veau	10	62,6	5,7	30,9	1,4	-
	100	79,7	11,0	8,6	0,7	-
Vache	10	70,5	2,1	22,4	3,9	3,4
	100	85,4	2,3	9,7	1,0	2,2
Chèvre	100	77,6	1,5	7,2	5,4	8,5
Cheval	20 - 200	95,0	0,7	0,5	3,8	-

a) S = Phénotype à acétylation lente

F = Phénotype à acétylation rapide

Tableau 1 : Pourcentages moyens de sulfadimidine et de ses métabolites dans le plasma de différentes espèces.

Source (35).

* Le métabolite X est un métabolite inconnu. Il a été détecté dans le plasma et l'urine associé à son glucuronide. Ce métabolite X pourrait être le produit ultérieur du métabolite 6 - hydroxyméthyl.

I-2.3.4. Elimination

Elle est essentiellement urinaire; l'élimination biliaire est faible. Selon NOUWS (35), chez les mammifères tous les N₄ - acétyl métabolites formés à doses faible et élevée aussi bien les hydroxymétabolites obtenus à doses faible et élevée montrent des courbes de concentration plasmatique parallèles à celle de la SDM.

I-2.4. Indications - Toxicité

La sulfadimidine est indiquée dans les infections générales ou localisées mais aussi dans le traitement curatif de la coccidiose. En effet, la SDM est un antibactérien bactériostatique à très large spectre d'activité. Ainsi, elle est active sur les bactéries cocci Gram⁺ et Gram⁻; les bacilles Gram⁺ et Gram⁻. Elle a une action modérée sur les champignons et les protozoaires. Les germes naturellement résistants sont les entérocoques, les leptospires, Pasteurella tularensis, les richettsies.

Les sulfamides sont considérés comme des substances peu toxiques à marge de sécurité satisfaisante. Cependant, ce sont les médicaments les plus allergisants après les pénicillines. A côté des accidents allergiques, il existe une toxicité rénale qui est le principal danger de la sulfamidothérapie chez les animaux. On assiste à une cristallurie du fait de la précipitation des dérivés acétylés dans les tubules rénaux.

Au bilan, la sulfadimidine est une molécule de synthèse facile, à large spectre d'activité et à prix de revient faible. Quant au phénobarbital son emploi en médecine vétérinaire est surtout limitée à la prémédication anesthésique et dans le traitement des syndromes convulsivants.

Pour mieux cerner le comportement dans l'organisme de nos deux drogues en présence, un rappel de principes de pharmacocinétique s'impose et c'est ce que nous réserve le deuxième chapitre.

CHAPITRE II - DONNÉES GÉNÉRALES DE PHARMACOCINÉTIQUE

II-1. DEFINITION

La pharmacocinétique est l'étude quantitative du devenir du médicament dans l'organisme à travers la description mathématique des modifications de sa concentration (5). En effet, le but de l'utilisation d'un médicament est d'obtenir pour une dose donnée l'action thérapeutique recherchée tout en évitant l'apparition d'éventuels effets secondaires indésirables. Ainsi, la pharmacocinétique permet d'évaluer le taux du médicament dans le sang et les tissus en fonction du temps et de définir un schéma thérapeutique optimal.

Une étude pharmacocinétique passe d'abord par une étape de recueil d'échantillons biologiques à différents temps après administration unique ou répétée du médicament. Le principe actif et ses éventuels métabolites sont alors dosés dans ces prélèvements. Habituellement on schématise en quatre étapes le devenir du produit dans l'organisme : ce sont l'absorption, la diffusion, les biotransformations et l'élimination respectivement désignées par (1) (2) (3) et (4) sur la Figure 8.

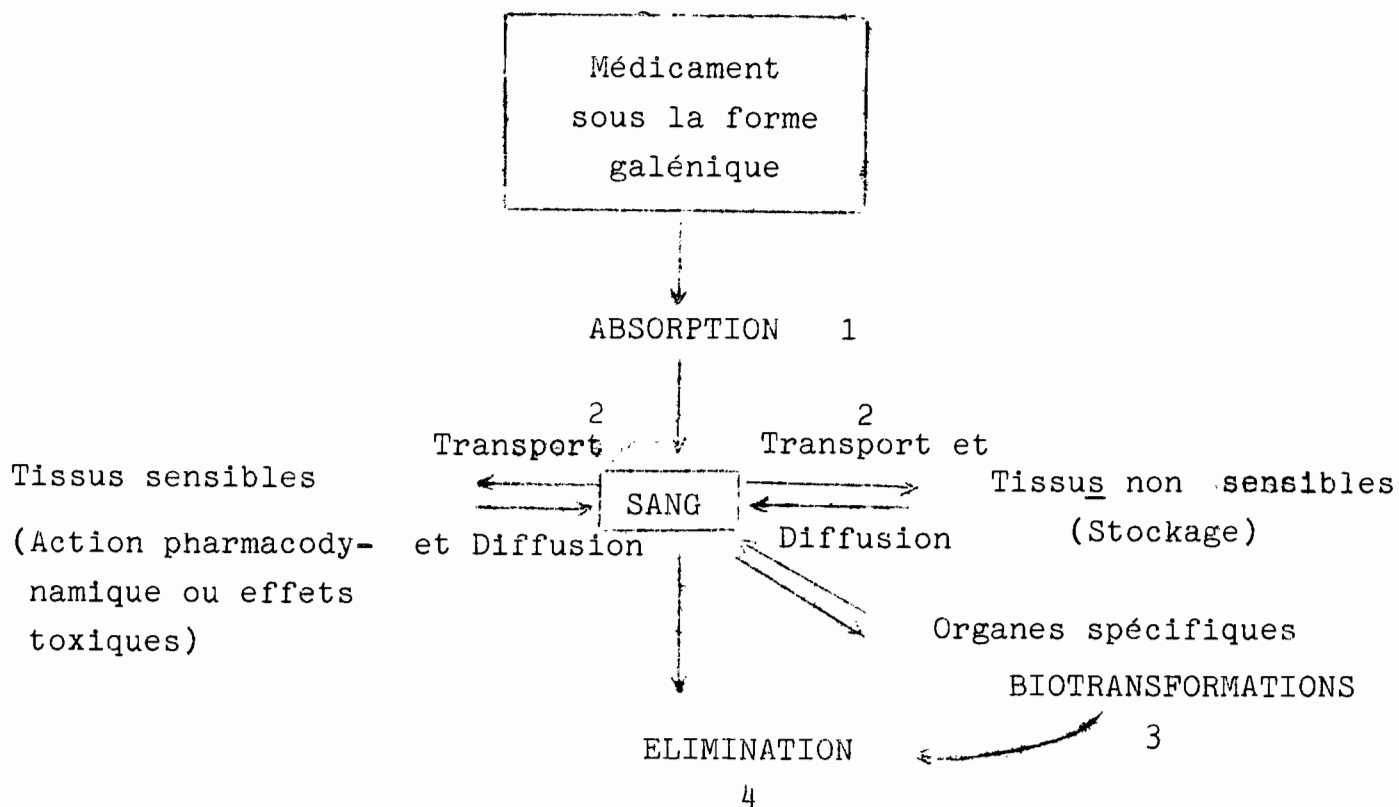


Figure 8 : Devenir du médicament dans l'organisme

Exposer succinctement la pharmacocinétique n'est pas tâche facile ; aussi, nous nous limiterons au rappel des principales définitions et des différents paramètres qui nous permettront de mieux appréhender le comportement cinétique de la SDM.

II-2. THEORIE COMPARTIMENTALE

Une approche usuelle de l'étude pharmacocinétique des médicaments revient à considérer l'organisme comme un système de compartiments de distribution.

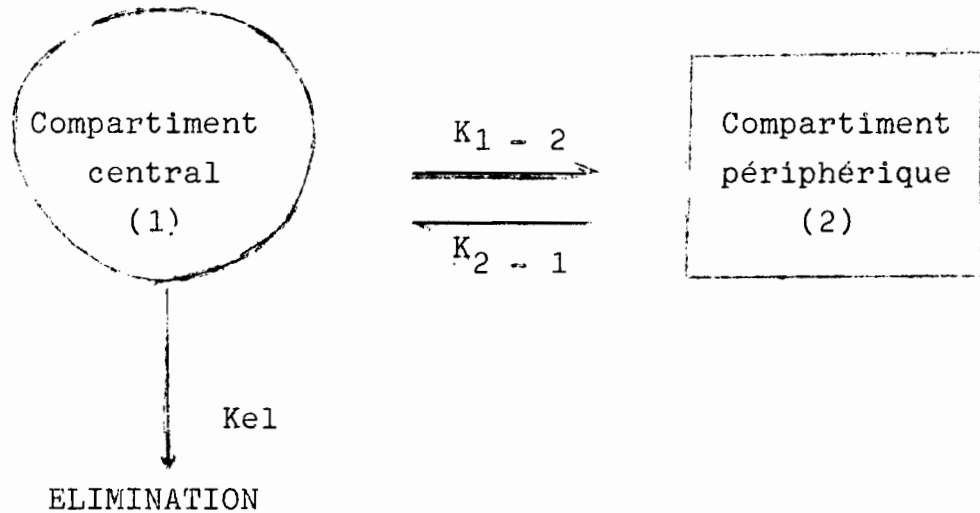
Dans la plupart des cas, ces compartiments sont des entités mathématiques n'ayant aucune signification physiologique mais nécessaires pour décrire la cinétique d'un médicament.

En effet, l'étude pharmacocinétique porte le plus souvent sur quelques échantillons facilement accessibles (sang , salive, urine..) L'extrapolation à l'ensemble des tissus et organes est possible grâce à l'analyse compartimentale.

Un compartiment se définit comme un ensemble de substances, de tissus ou d'organes ayant un comportement identique vis à vis d'une drogue. Ainsi, un compartiment est l'hybride de plusieurs tissus ou unités fonctionnelles physiologiques (27). Le compartiment est l'espace virtuel de distribution dans l'organisme dans lequel le médicament est instantanément réparti et d'où il s'élimine suivant une cinétique identique en tous points du compartiment.

On déduit le nombre de compartiments par l'étude de la décroissance de la concentration plasmatique du médicament. En pratique, l'organisme est assimilable le plus souvent à un modèle comportant 1 à 3 compartiments. Dans le modèle monocompartimental, l'organisme est assimilable à un compartiment homogène. Dans le modèle bicompartimental, on distingue le compartiment central (sang, liquide extracellulaire) et le compartiment périphérique (tissus : muscles, peau graisse...). Quant au modèle tricompartmental, il se distingue en compartiment central, compartiment périphérique superficiel et compartiment périphérique profond.

Un compartiment est dit ouvert si la drogue s'élimine à l'extérieur, fermé dans le cas inverse (Figure 9). Les constantes de transfert entre les compartiments obéissent le plus souvent à une cinétique de 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 (43).



K_{1-2} : constante de transfert entre compartiments (1) et (2)

K_{2-1} : constante de transfert entre compartiments (2) et (1)

K_{el} : constante de vitesse d'élimination à partir du compartiment (1).

Figure 9 : Modèle bicompartimental ouvert

Source (5)

II-3. PARAMETRES ET ANALYSE PHARMACOCINETIQUES

Les résultats d'une cinétique transcrite en coordonnées cartésiennes donnent une courbe qui tend asymptotiquement vers zéro (27). La méthode la plus simple pour une analyse pharmacocinétique consiste en une injection rapide d'une dose unique directement dans le courant sanguin (injection IV) et de suivre la décroissance de la concentration plasmatique du produit.

L'évolution des concentrations plasmatiques peut être simulée par des processus exponentiels :

- soit monoexponentiels : $C = Be^{-\beta t}$

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

$Ae^{-\alpha t}$ caractérise la phase de distribution

$Be^{-\beta t}$ caractérise la phase d'élimination

C = concentration plasmatique (mg/l ou $\mu\text{g/ml}$)

A et B = valeurs de concentration constantes pour chaque phase au temps $t = 0$.

α = constante de vitesse de distribution (h^{-1})

β = constante de vitesse d'élimination (h^{-1})

Pour trouver ces différentes valeurs, on représente les points (concentration en fonction du temps) sur un papier semi-logarithmique sinon on procède par traitement informatique.

II-3.1. Calcul des paramètres

Les paramètres importants à retenir sont les temps de demi-vie de distribution et d'élimination, l'aire sous la courbe, la clairance, le volume de distribution, la biodisponibilité.

- le temps de demi-vie de distribution : $t_{1/2\alpha}$

C'est le temps au bout duquel la concentration plasmatique a chuté de moitié.

$$t_{1/2}(\alpha) = \frac{\text{Log}2}{\alpha} = \frac{0,693}{\alpha} \quad (\text{heures ou mn})$$

- le temps de demi-vie d'élimination : $t_{1/2\beta}$

C'est le temps au bout duquel la moitié du produit est éliminé.

$$t_{1/2}(\beta) = \frac{\text{Log}2}{\beta} = \frac{0,693}{\beta} \quad (\text{heures ou mn})$$

- L'aire sous la courbe = Area Under Curve (AUC).

Elle représente la quantité de médicament dans l'organisme.

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

- La clairance (Cl)

C'est un paramètre physiologique qui mesure l'habileté d'élimination du produit par les organes (plasma, rein). Ainsi, la clairance plasmatique représente le volume de plasma épuré de la substance médicamenteuse par unité de temps.

$$Cl = \frac{\text{Dose}}{\text{Aire sous la courbe}} \quad (\text{ml/h ou l/h})$$

- Le volume de distribution (Vd)

C'est le volume théorique dans lequel le médicament devrait se répartir pour être à la même concentration que celle du plasma. Plus ce volume est important, plus la distribution est intense. Il s'exprime en l/kg corporel.

$$Vd = \frac{Cl}{\beta}$$

- La biodisponibilité

Elle se définit comme la fraction de la dose d'un médicament atteignant la circulation générale après administration de celui-ci par une voie le plus souvent orale (mais qui peut être rectale, cutanée, intramusculaire) et la vitesse à laquelle il l'atteint (17). La biodisponibilité étudie donc la disponibilité d'un principe actif dans une forme pharmaceutique prise comme référence : c'est la biodisponibilité absolue.

La biodisponibilité d'un médicament administré par une voie peut être comparée à une autre administrée par une autre voie ; on parlera de biodisponibilité relative.

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

F = biodisponibilité relative exprimée en p100

Ke = constante de vitesse d'élimination.

On peut aussi comparer la biodisponibilité de deux formes pharmaceutiques différentes pour la même voie d'administration.

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

F_R = biodisponibilité relative exprimée en p100

AUC_A = Aire sous la courbe de la forme pharmaceutique A

AUC_B = Aire sous la courbe de la forme pharmaceutique B.

Au total, tous ces paramètres permettent de par leur expression mathématique de quantifier le devenir de la drogue dans l'organisme.

Maintenant que ce bref rappel nous a édifié dans les principes généraux de la pharmacocinétique, nous allons aborder dans le chapitre suivant l'effet inducteur résultat de l'interaction entre la sulfadimidine et le phénobarbital.

CHAPITRE III : L'EFFET INDUCTEUR

III-1. GENERALITES

Les premières observations d'un phénomène inducteur datent de 1954 avec les travaux de BROWN et de 1959 avec ceux de REMMER (11).

BROWN et Al en 1954 mirent en évidence l'activité inductrice des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ils remarquèrent que l'administration à des rats de différents dérivés aromatiques et surtout le 3-méthyl-cholanthrène (3-MC) se traduisait par la diminution des effets hépatotoxiques du 3-méthyl-4-monométhylaminobenzène (3-méthyl-MAB).

REMMER en 1959 observa une diminution du temps de sommeil à l'hexobarbital chez des rats prétraités au phénobarbital.

Depuis cette époque, l'activité inductrice de très nombreuses substances douées d'activités pharmacologiques ou toxicologiques très diverses (médicaments, insecticides...) a été décrite.

L'induction enzymatique est un processus par lequel un certain nombre de composés sont capables d'augmenter la dégradation d'autres substances ou leur propre dégradation. C'est un phénomène de stimulation non spécifique des enzymes microsomaux hépatiques à la suite de l'administration répétée d'un médicament dit inducteur enzymatique. Il s'en suit une augmentation de l'activité des microsomes hépatiques et une accélération du catabolisme de l'inducteur.

III-1.1. Caractères des principaux inducteurs

Les inducteurs ont des structures et des activités pharmacologiques très différentes. Leurs seuls points communs sont (42) :

- être liposolubles et se concentrer dans le reticulum endoplasmique
- être des substrats des enzymes du métabolisme des médicaments. Ce dernier point est un critère important pour l'induction des enzymes des microsomes.

L'intensité de l'induction croît avec la persistance du xénobiotique dans l'organisme, caractère en général lié à la liposolubilité. Un composé à demi-vie courte devra être administré de façon répétée alors que pour un composé très persistant, l'induction peut être observée après une seule administration.

III-1.2. Classification des inducteurs

Il est d'usage de regrouper les inducteurs en 2 classes en fonction de leurs analogies :

- les inducteurs type phénobarbital ou inducteurs lents caractérisés par une augmentation de la teneur en cytochromes P-450 et un profil d'induction assez large.
- les inducteurs type 3-méthylcholanthrène ou inducteurs rapides montrant une activité relativement spécifique de l'activité benzo (a) pyrène hydroxylase et du cytochrome P-448.

Cette classification est plus ou moins désuète. En effet, de nombreux inducteurs découverts récemment ont un profil d'induction et un mode d'action différents de ceux du phénobarbital et du 3-méthylcholanthrène (33).

Pour cette raison, OKEY et AL (38) proposent la classification non exhaustive suivante :

- type phénobarbital
- type 3-méthylcholanthrène (hydrocarbures aromatiques polycycliques ou halogénés)
- type prégnénone-16 α - carbonitrile (Glucocorticoïdes)
- type isosafrole (dérivés méthylène dioxypényles)
- clofibrate
- éthanol.

III-1.3. Mécanismes moléculaires de l'induction

Sur le plan du mécanisme, l'augmentation d'activité des monooxygénases après administration d'un inducteur est un phénomène extrêmement complexe qui peut avoir plusieurs causes notamment:

- l'activation d'une molécule pré-existante
- la stabilisation de l'enzyme en diminuant sa dégradation
- l'accroissement de la biosynthèse de l'enzyme.

Les théories les plus anciennes ont établi que l'induction ne se produit pas en présence d'inhibiteurs de la synthèse des protéines comme l'Actinomycine D. Ainsi, de nombreux travaux ont montré que la cause essentielle de l'induction est une augmentation de la synthèse de l'hémoprotéine P-450. Ceci met en évidence que l'augmentation de la synthèse des protéines serait une des causes essentielles du phénomène inductif sans que l'on puisse affirmer qu'il s'agit d'une cause unique.

Le mécanisme biochimique le plus généralement admis est celui proposé pour l'induction hormonale de la synthèse de l'ovalbumine ou de la globine. Dans la cellule au repos c'est-à-dire en absence d'inducteur, il existe un répresseur codé par un gène régulateur. Ce gène régulateur en se fixant sur une portion du gène de structure bloque la synthèse de la protéine enzymatique codée par cette portion d'ADN appelée "opéron" (Figure 10)

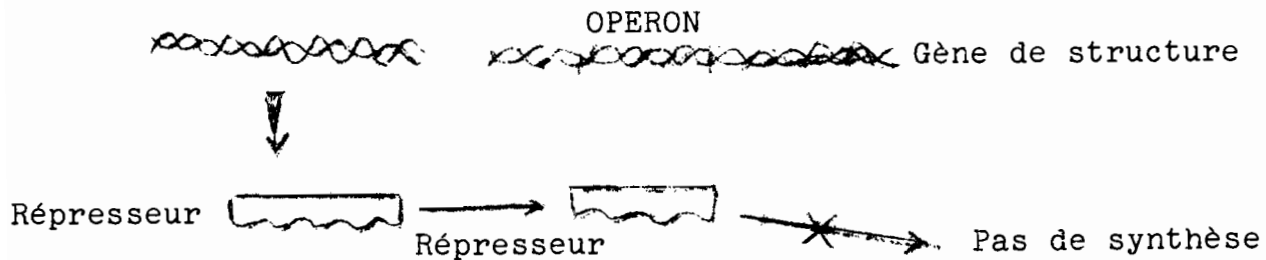


Figure 10 : Mécanisme biochimique de l'induction hormonale de l'ovalbumine ou de la globine.

L'inducteur en se fixant sur le répresseur conduit à une dépression de l'opéron. Ily a alors translocation du RNA_m et synthèse de l'apoprotéine constitutive du cytochrome P-450 au niveau du reticulum endoplasmique rugueux.

Pour HAUGHEN (22), l'augmentation des cytochromes P-450 est plutôt due à l'augmentation de la synthèse protéique de novo qu'à une diminution de la dégradation. Simultanément à la synthèse de l'apoprotéine, on observe une augmentation de la synthèse de l'hème grâce à l'augmentation d'activité de S-aminolévulinate synthétase (S.ALA synthétase). Figure 11.

L'augmentation d'activité métabolique se traduit normalement par une cinétique accélérée donc par une baisse d'efficacité ou de toxicité des médicaments et des toxiques.

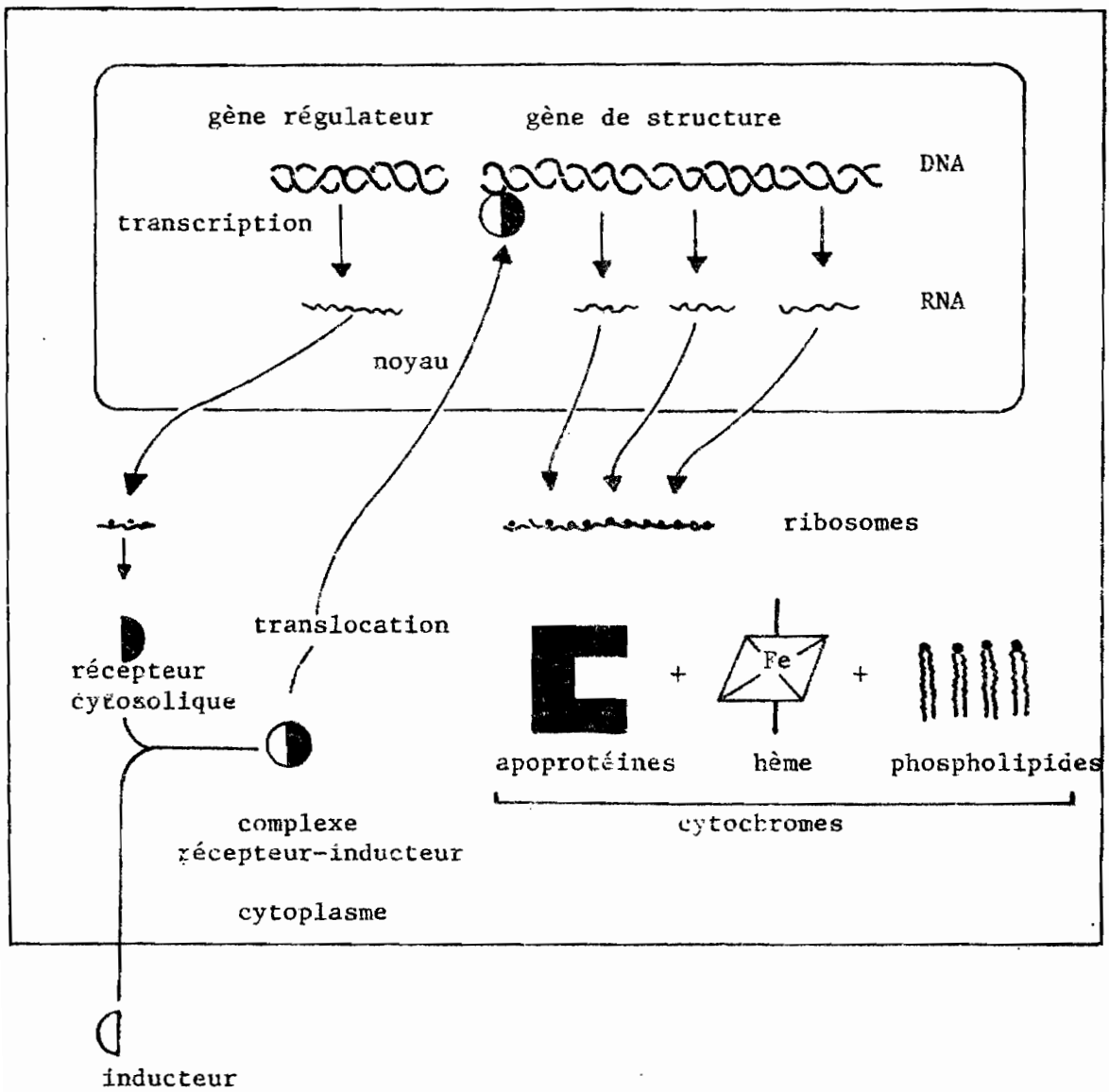


Figure 11 : Biosynthèse du cytochrome P-450

Source (10)

Cependant, les possibilités d'activation métabolique empêchent de généraliser cette règle.

Ainsi, l'induction par le phénobarbital protège le rat contre l'intoxication aigüe par le coumafène et contre les effets cancérogènes des colorants azoïques et de l'aflatoxine B₁. En revanche, cette induction augmente l'hépatotoxicité de l'acétaminophène.

Dans l'état actuel des connaissances, les effets de l'induction sont difficilement prévisibles. Ils dépendent de la nature de l'inducteur, de la population des cytochromes considérée et des voies métaboliques étudiées.

III-2. EFFET INDUCTEUR DU PHENOBARBITAL

III-2.1. Point d'impact de l'effet inducteur : le cytochrome P-450

III-2.1.1. Structure

Le cytochrome P-450 appartient au système multienzymatique membranaire du métabolisme médicamenteux (système 4M) composé des cytochromes b₅, des différents cytochromes P-450, de la NADPH-cytochrome P-450 réductase, de la NADPH-cytochrome b₅ réductase, des lipides et phospholipides d'une ou plusieurs protéines encore hypothétiques. Ces enzymes sont localisées dans le reticulum endoplasmique des hépatocytes précisément dans les microsomes (42).

Il existe plusieurs formes de cytochromes P-450. C'est une protéine hémique contenant du fer à l'état réduit et qui peut fixer l'oxyde de carbone pour donner une bande d'absorption caractéristique à 450nm (Figures 12 et 13). Son poids moléculaire est compris entre 46000 et 58000 d'après BLACK et Al (6).

L'hème se trouve placé à l'intérieur d'une cavité que constitue l'apoprotéine, ces 2 éléments étant liés en un ou deux points. L'ensemble est inséré dans la membrane du reticulum endoplasmique lisse ; les segments polaires du polypeptide étant placés sur deux surfaces membranaires et l'hème dans la partie hydrophobe de l'apoprotéine donc de la membrane (6).

III-2.1.2. Localisation

Le cytochrome P-450 est présent en concentration élevée dans le reticulum endoplasmique lisse des hépatocytes. Il est également présent dans les tubules proximaux du rein, les cellules bronchiolaires, les entérocytes de l'intestin grêle, l'épithélium olfactif, les testicules, les glandes surrénales, la peau et le tissu sanguin mais à des taux plus faibles.(20).

III-2.1.3. Fonction

L'activité catalytique du cytochrome P-450 est indissociablement liée au complexe multienzymatique appelé monooxygénases à cytochromes P-450. Il s'agit d'un puissant agent d'oxydation dont le principe d'action est représenté par les figures 14 et 15. Ainsi le phénobarbital est principalement hydroxylé en parahydroxyphénobarbital.

Le cytochrome P-450 présente plusieurs caractéristiques :

- il est peu spécifique
- il catalyse de nombreuses réactions d'oxydation de xénobiotiques ou de composés endogènes.
- son activité varie selon l'espèce, la souche, le sexe, l'âge, l'individu et suit un rythme circadien.

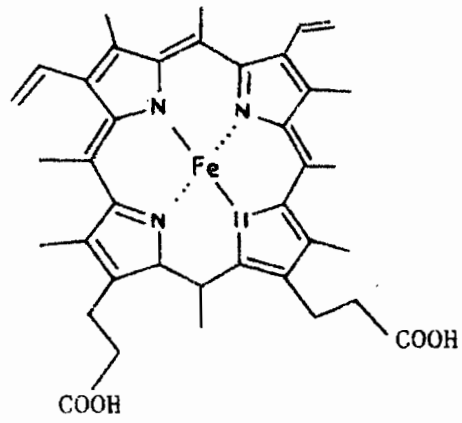


Figure 12 : structure de la protoporphyrine IX
Source (29)

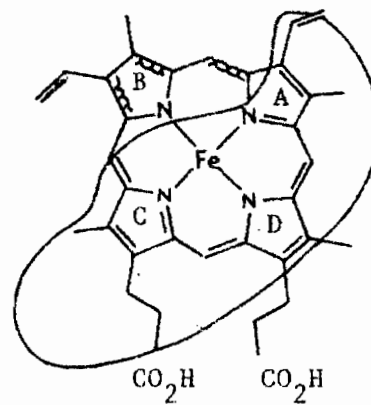


Figure 13 : topologie de l'isotype P-450b
Source (29)

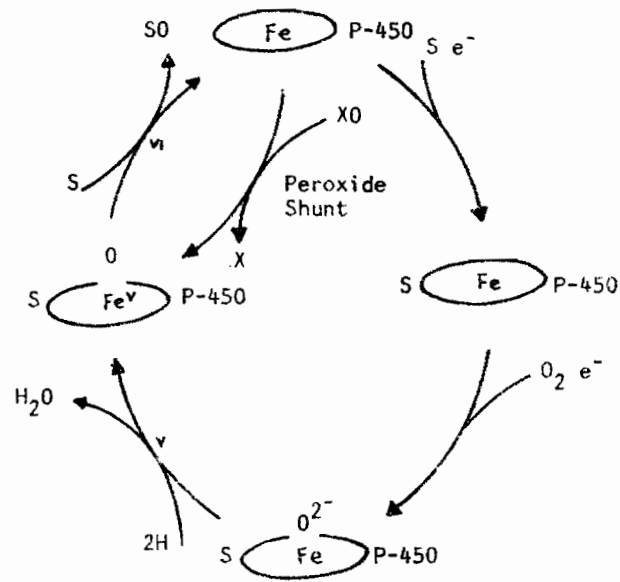


Figure 14 : cycle catalytique du cytochrome P-450
Source (30)

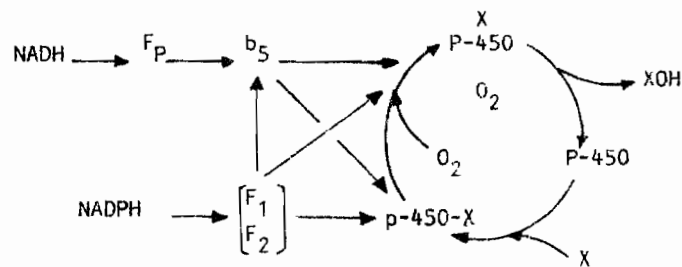


Figure 15 : réactions de transfert des électrons vers
le cytochrome P-450
Source (30)

- son activité peut être inhibée ou induite par de nombreuses substances sans qu'il ne s'agisse systématiquement du cytochrome P-450 lui-même (9)

III-2.2. Conséquences biologiques de l'effet inducteur

L'administration du PB à un organisme détermine l'apparition d'une réponse biologique pléiotropique liée à la synthèse de novo de cytochrome P-450 et mesurable in vivo (variation du temps de sommeil à l'hexobarbital) et in vitro (modifications des activités de certaines monooxygénases).

D'après GENTY (20), le PB exerce sur le foie de rat différents effets dont les modifications structurales, fonctionnelles et modifications de la synthèse protéique : (Tableau 2)

- Modifications structurales : l'induction se traduit par une augmentation du poids du foie chez le rat et du rapport hépato-somatique. Cette hypertrophie hépatique est d'une valeur pouvant être estimée à 4-6p100.
- Modifications fonctionnelles : l'administration de PB provoque une augmentation de flux sanguin hépatique. En conséquence, les substances à fort coefficient d'extraction hépatique et à élimination biliaire auront un métabolisme hépatique et une clairance biliaire augmentés (9).

Paramètres caractéristiques de l'induction	Phénobarbital
Temps de latence	8-12 heures
Moment d'effet maximal	3-4 jours
Hypertrophie hépatique	importante
Synthèse protéique	très augmentée
Synthèse phospholipidique	très augmentée
Flux sanguin hépatique	augmenté
Teneur en ligandine	augmentée
Flux biliaire	augmenté
Teneur en cytochromes : isotype P-450 isotype P-448	augmentée inchangée
Activités enzymatiques : N-déméthylation de l'éthylmorphine N-déméthylation de la mépéridine N-déméthylation de la bensphétamine N-déméthylation du 3,4-diméthylaminobenzène O-dééthylation de la 7-éthoxycoumarine O-déalkylation des oxyphénoxazones (éthyl, propyl, butyl, pentyl et benzyl) hydroxylation aliphatique du pentobarbital hydroxylation aliphatique de l'hexobarbital hydroxylation aromatique de la benzo(a)pyrène hydroxylation aromatique de la zoxazolamine déhalogénéation de l'halothane glucuronidation de la bilirubine sulfoxydation de la chlorpromazine N-oxydation des amines aliphatiques secondaires hydroxylation des 16 α , 6 α , et 7 α stéroïdes métabolisme de l'éthanol	augmentée augmentée augmentée augmentée augmentée augmentée augmentée augmentée augmentée augmentée augmentée augmentée inchangée augmentée inchangé

Tableau 2 : Caractéristiques des effets hépatiques du phénobarbital
Source (20)

- modifications de la synthèse protéique : la teneur en cytochrome P-450 augmente de même que celle des autres éléments du complexe multi-enzymatique tels que la NADPH-cytochrome P-450 réductase et le cytochrome b5. Il en résulte un accroissement de la quantité de protéines microsomales.

III-2.3. Variabilité de l'effet inducteur

Elle tient à plusieurs facteurs dont le principal que nous détaillerons est le facteur animal. A ce niveau, l'effet inducteur varie en fonction de l'espèce, la souche, le sexe, l'âge, l'état physiologique, l'organe, l'individu, l'alimentation, le temps.

III-2.3.1. L'espèce

La substance induite par le PB varie suivant l'espèce. Chez le rat, il induit principalement la R-warfarine 7-hydroxylation alors que chez le lapin c'est la R-warfarine 4'hydroxylation (9). Le facteur espèce est important dans les phénomènes d'induction et d'inhibition. C'est ainsi que ABIOLA et Al (1) ont montré que l'Endosulfan qui est inducteur chez le rat ne l'est pas chez la perdrix grise.

III-2.3.2. La souche

L'induction du cytochrome P-450 est souche dépendante. Ainsi, KATO(24) rapporte que chez le rat, l'induction hépatique de la p-nitroanisole-O-déméthylase et de l'aminopyrine N-déméthylase est plus faible dans la souche Long Evans que dans la souche Sprague-Drawley.

III-2.3.3. Le sexe

La capacité de liaison du cytochrome P-450 est plus élevée chez le rat mâle (42). La femelle est plus sensible que le mâle à l'action inductrice du phénobarbital.

III-2.3.4. L'âge

La plupart des espèces de mammifères ont une très faible capacité à métaboliser les xénobiotiques à la naissance ; l'activité métabolique n'apparaît qu'après 2 à 3 semaines. Les effets inducteurs du PB subissent de remarquables variations chez le rat depuis la vie foetale jusqu'à l'âge adulte comme l'ont démontré CRESTEIL et Al (12).

III-2.3.5. L'état physiologique

L'état gestationnel peut modifier l'effet inducteur d'une substance. GUENTHNER et Al (22) en administrant du PB à des rattes gestantes et non gestantes ont remarqué que l'induction de la teneur en cytochrome P-450 est plus faible chez les gestantes.

III-2.3.6. L'organe

FORSTER et Al (19) ont constaté chez le rat que l'effet inducteur est principalement localisé dans le foie et l'épithélium olfactif ; il est moins marqué dans les poumons et n'apparaît pas dans les reins ou le duodenum alors que ces deux tissus renferment du cytochrome P-450.

III-2.3.7. L'individu

Compte-tenu de la découverte d'isotypes de cytochromes P-450 de plus en plus nombreux, NEBERT et Al (33) émettent l'hypothèse de la capacité génétique qu'aurait chaque individu de synthétiser des centaines d'isotypes en réponse à une multitude d'inducteurs présents dans son environnement.

III-2.3.8. L'alimentation

Chez les animaux d'expérience, l'activité et l'inductibilité des enzymes du métabolisme des médicaments sont fortement influencés par l'alimentation. En effet, si la quantité de protéines n'est pas suffisante pour assurer la croissance, elle est également en général insuffisante pour permettre la synthèse des enzymes du métabolisme médicamenteux (42).

III-2.3.9. Variabilité temporelle de l'activité cellulaire

Le cytochrome P-450 et les activités monooxygénases dépendantes présentent un rythme circadien (20). Lors d'une exposition chronique, il est important d'administrer l'inducteur à l'animal à la même heure chaque jour et de respecter cette règle lors des prélèvements afin d'éviter toute variation intra ou inter groupes.

En résumé, l'induction enzymatique peut être considérée comme un moyen de défense de l'organisme exposé à des concentrations répétées de substances exogènes. Il y a détoxification par formation de dérivés inactifs et rapidement éliminables. Cependant, il peut parfois apparaître des métabolites actifs et toxiques.

Largement étudié chez le rat, l'effet inducteur du phénobarbital est cependant au stade d'hypothèses quant au mécanisme initial d'induction du cytochrome P-450 .

Initiée au Département de Pharmacie Toxicologie de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar, l'étude de l'effet inducteur du phénobarbital chez des caprins nous permet dans la seconde partie d'aborder les modifications de la pharmacocinétique de la sulfadimidine.

DEUXIEME PARTIE : E T U D E E X P E R I M E N T A L E

Cette partie qui consigne nos travaux personnels comporte les 3 chapitres classiques d'une étude expérimentale :

- Le premier expose le matériel qui a été le support de nos expériences et la méthode suivie dans leur conduite
- Le deuxième chapitre récapitule les résultats obtenus
- La discussion et les interprétations découlant des résultats émaillent le troisième chapitre.

CHAPITRE I : MATÉRIEL ET MÉTHODE D'ÉTUDE

I-1. MATERIEL D'ETUDE

I-1.1. Les animaux

I-1.1.1. Origine et description

Achetés au foirail de Dakar à tout venant, les cinq caprins support de nos expériences sont âgés de 1 à 2,5 ans. Ce sont des chèvres du sahel provenant du milieu d'élevage traditionnel mais la pureté de cette race ne peut être garantie du fait du mode de conduite avec saillie incontrôlée dans ce type d'élevage.

L'estimation de l'âge s'est faite par l'étude de la dentition (13).

I-1.1.2. Identification

Elle s'est faite par la pose de boucles plastiques à l'oreille portant les numéros 81, 82, 91, 92 et 93. Par la suite, les numéros de boucles ont été substitués par des lettres de l'alphabet pour rendre plus commode l'identification des tubes de prélèvement comme le mentionne le tableau 3.

Numéro des animaux	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Désignation des animaux			
				200mg/kg IMavantPB	200mg/kg IMaprèsPB	200mg/kg V.OavantPB	200mg/kg V.OaprèsPB
81	♀	1,5	10,4	A	K	F	Q
82	♂	2,5	12,5	B	L	G	R
91	♂	2,5	10,6	C	M	H	S
92	♂	1,5	9,15	D	N	I	T
93	♀	1	10,2	E	P	J	U

Tableau 3 : Identification des animaux

I-1.1.3. Mode d'entretien

Nos expériences ont pour cadre le Département de Pharmacie Toxicologie de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (E.I.S.M.V.) de Dakar. Pendant le temps qu'elles ont duré, les animaux sont maintenus dans une salle bien aérée et éclairée. L'alimentation est essentiellement constituée de fanes d'arachide et d'eau ad libitum.

I-1.2. Le phénobarbital (PB)

Le PB de référence dont nous disposons au laboratoire est une poudre microcristalline blanche utilisée en solution aqueuse à la concentration de 1g/l. Son administration s'étale à la dose unique de 100mg par animal et par jour.

I-1.3. La sulfadimidine (SDM)

Nous en avons utilisé deux types :

- la sulfadimidine de référence du laboratoire de Pharmacie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon qui nous a permis le tracé des courbes d'étalonnage.

- la solution injectable de sulfadimérazine S 33 RIGAUX du lot 8001 dont la composition est la suivante :

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

C'est une spécialité RIGAUX GALENA en flacon de 500 ml et proposée à la dose de 3 à 5 ml pour 10 kg de poids corporel.

I-1.4. Le matériel technique et de laboratoire

Ce matériel rassemble le matériel de prélèvement, le matériel de réfrigération et de congélation et le matériel de laboratoire proprement dit.

Le matériel de prélèvement se compose de tubes VENOJECT^R sous vide de 5ml, d'aiguilles stériles à usage unique et de support de tube. Le matériel de réfrigération permet la conservation des échantillons pendant le temps qui sépare le prélèvement de la centrifugation. La congélation des plasmas les maintient dans un parfait état en attendant le dosage.

Le matériel de laboratoire se distingue en :

- objets de verrerie, réactifs, pipettes à pression et cônes à pipeter
- appareils :
 - . centrifugeuse type JOUVAN
 - . balance de précision marque SARTORIUS
 - . Spectrophotomètre type VARIAN
 - . Ordinateur GOUPIL pour le traitement informatique des paramètres pharmacocinétiques.

I-2. METHODE D'ETUDE

I-2.1. Principe du protocole expérimental

Il s'agit ici d'apprécier l'effet inducteur du phéno-barbital sur la pharmacocinétique de la sulfadimidine chez des caprins avant et après exposition au phénobarbital. La comparaison des profils cinétiques ainsi que des différents paramètres permet d'évaluer l'activité inductrice du phénobarbital.

I-2.2. Administration de la SDM et du PB

Les différentes étapes du protocole sont consignées dans le tableau 4.

DATE	Produit administré : doses et voies	Numéro des animaux	Désignation des animaux par les lettres de l'alphabet
J ₁ 06 Mars 1989	Sulfadimidine 200mg/kg en IM	81..... 82..... 91..... 92..... 93..... A B C D E
J ₄ 09 Mars 1989	Sulfadimidine 200mg/kg per os	81..... 82..... 91..... 92..... 93..... F G H I J
J ₅ → J ₁₀ 10-14 Mars 89	INDUCTION : SOLUTION AQUEUSE DE PHENOBARBITAL(1g/1) : 100mg/animal/jour voie orale		
J ₁₁ 15 Mars 1989	Sulfadimidine 200mg/kg IM	81..... 82..... 91..... 92..... 93..... K L M N P
J ₁₂ → J ₁₃ 16-17 Mars 89	INDUCTION : SOLUTION AQUEUSE DE PHENOBARBITAL(1g/1) : 100mg/Animal/jour PAR VOIE ORALE		
J ₁₄ 18 Mars 1989	Sulfadimidine 200mg/kg Per os	81..... 82..... 91..... 92..... 93..... Q R S T U

Tableau 4 : Protocole expérimental.

Pour la SDM, le tableau 5 donne en fonction du poids des animaux le volume administré à la dose de 200 mg/kg.

Numéro de l'animal	81	82	91	92	93
Poids(kg)	10,4	12,5	10,6	14,3	10,2
Volume de SDM(ml)	6,65	8	6,78	9,15	6,52

Tableau 5 : Volumes de SDM administrée en fonction du poids.

I-2.3. Prélèvements

Le sang est collecté dans des tubes VENOJECT^R héparinés de 5ml à différents temps. Ces tubes sont préalablement identifiés par un code composé de la lettre correspondant à l'animal et du temps. La collection est faite après ponction de la veine jugulaire. Les temps de prélèvement retenus s'échelonnent de 10 minutes à 24 heures et sont les suivants : 10mn, 20mn, 30mn, 1h, 1,5h, 2h, 3h, 4h, 6h, 12h, 18h, 24h.

Chaque animal constitue son propre témoin avec une prise de sang au temps $t=0$ avant administration de SDM. Cet échantillon témoin permet de vérifier l'absence de SDM dans l'organisme de l'animal avant l'injection. Pour cela, nous avons pris soin la semaine précédant les expériences d'éviter toute thérapeutique pouvant interférer avec la recherche colorimétrique de la SDM.

Le sang recueilli est centrifugé à 4000 tours pendant 15 minutes, le plasma est récolté et conservé au réfrigérateur jusqu'au moment du dosage.

Avec les lettres de l'alphabet et les différents temps de prélèvement, l'identification des tubes répond aux codes ci-dessous.

Tableaux 6, 7, 8, 9.

Animaux \ Temps (h)	Temps (h)												
	t=0	10'	20'	30'	1h	2h	2,5h	3h	4h	6h	12h	18h	24h
81 = A	A ₀	A ₁₀	A ₂₀	A ₃₀	A ₁	A ₂	A ₂₅	A ₃	A ₄	A ₆	A ₁₂	A ₁₈	A ₂₄
82 = B	B ₀	B ₁₀	B ₂₀	B ₃₀	B ₁	B ₂	B ₂₅	B ₃	B ₄	B ₆	B ₁₂	B ₁₈	B ₂₄
91 = C	C ₀	C ₁₀	C ₂₀	C ₃₀	C ₁	C ₂	C ₂₅	C ₃	C ₄	C ₆	C ₁₂	C ₁₈	C ₂₄
92 = D	D ₀	D ₁₀	D ₂₀	D ₃₀	D ₁	D ₂	D ₂₅	D ₃	D ₄	D ₆	D ₁₂	D ₁₈	D ₂₄
93 = E	E ₀	E ₁₀	E ₂₀	E ₃₀	E ₁	E ₂	E ₂₅	E ₃	E ₄	E ₆	E ₁₂	E ₁₈	E ₂₄

Tableau 6 : Identification des tubes de prélèvement après injection de SDM à 200mg/kg IM avant exposition au PB.

Animaux \ Temps (h)	Temps (h)												
	t=0	10'	20'	30'	1h	2h	2,5h	3h	4h	6h	12h	18h	24h
81 = F	F ₀	F ₁₀	F ₂₀	F ₃₀	F ₁	F ₂	F ₂₅	F ₃	F ₄	F ₆	F ₁₂	F ₁₈	F ₂₄
82 = G	G ₀	G ₁₀	G ₂₀	G ₃₀	G ₁	G ₂	G ₂₅	G ₃	G ₄	G ₆	G ₁₂	G ₁₈	G ₂₄
91 = H	H ₀	H ₁₀	H ₂₀	H ₃₀	H ₁	H ₂	H ₂₅	H ₃	H ₄	H ₆	H ₁₂	H ₁₈	H ₂₄
92 = I	I ₀	I ₁₀	I ₂₀	I ₃₀	I ₁	I ₂	I ₂₅	I ₃	I ₄	I ₆	I ₁₂	I ₁₈	I ₂₄
93 = J	J ₀	J ₁₀	J ₂₀	J ₃₀	J ₁	J ₂	J ₂₅	J ₃	J ₄	J ₆	J ₁₂	J ₁₈	J ₂₄

Tableau 7 : Identification des tubes de prélèvement après administration orale de SDM en absence de PB.

Temps Animaux	t=0	10'	20'	30'	1h	2h	2,5h	3h	4h	6h	12h	18h	24h
81 = K	K ₀	K ₁₀	K ₂₀	K ₃₀	K ₁	K ₂	K ₂₅	K ₃	K ₄	K ₆	K ₁₂	K ₁₈	K ₂₄
82 = L	L ₀	L ₁₀	L ₂₀	L ₃₀	L ₁	L ₂	L ₂₅	L ₃	L ₄	L ₆	L ₁₂	L ₁₈	L ₂₄
91 = M	M ₀	M ₁₀	M ₂₀	M ₃₀	M ₁	M ₂	M ₂₅	M ₃	M ₄	M ₆	M ₁₂	M ₁₈	M ₂₄
92 = N	N ₀	N ₁₀	N ₂₀	N ₃₀	N ₁	N ₂	N ₂₅	N ₃	N ₄	N ₆	N ₁₂	N ₁₈	N ₂₄
93 = P	P ₀	P ₁₀	P ₂₀	P ₃₀	P ₁	P ₂	P ₂₅	P ₃	P ₄	P ₆	P ₁₂	P ₁₈	P ₂₄

Tableau 8 : Identification des tubes de prélèvement
200mg/kg IM de SDM après exposition au PB.

Temps Animaux	t=0	10'	20'	30'	1h	2h	2,5h	3h	4h	6h	12h	18h	24h
81 = Q	Q ₀	Q ₁₀	Q ₂₀	Q ₃₀	Q ₁	Q ₂	Q ₂₅	Q ₃	Q ₄	Q ₆	Q ₁₂	Q ₁₈	Q ₂₄
82 = R	R ₀	R ₁₀	R ₂₀	R ₃₀	R ₁	R ₂	R ₂₅	R ₃	R ₄	R ₆	R ₁₂	R ₁₈	R ₂₄
91 = S	S ₀	S ₁₀	S ₂₀	S ₃₀	S ₁	S ₂	S ₂₅	S ₃	S ₄	S ₆	S ₁₂	S ₁₈	S ₂₄
92 = T	T ₀	T ₁₀	T ₂₀	T ₃₀	T ₁	T ₂	T ₂₅	T ₃	T ₄	T ₆	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄
93 = U	U ₀	U ₁₀	U ₂₀	U ₃₀	U ₁	U ₂	U ₂₅	U ₃	U ₄	U ₆	U ₁₂	U ₁₈	U ₂₄

Tableau 9 : Identification des tubes de prélèvement
200mg/kg voie orale de SDM après exposition au PB.

I-2.4. Principe du dosage de la sulfadimidine

Le dosage permet de suivre la pharmacocinétique de la SDM par le biais de la détermination des concentrations plasmatiques et du calcul des paramètres cinétiques. La technique performante de chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C.) faisant défaut, le choix s'est porté sur la méthode colorimétrique de BRATTON et MARSHALL(8). Elle permet le dosage de la SDM libre non acétylée dans le sang.

I-2.4.1. Principe de la méthode

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 N1 naphtyl éthylène diamine dihydrochloride) pour former un colorant azoïque. L'intensité de la coloration (rose) est appréciée par photolorimétrie (Figure 16).

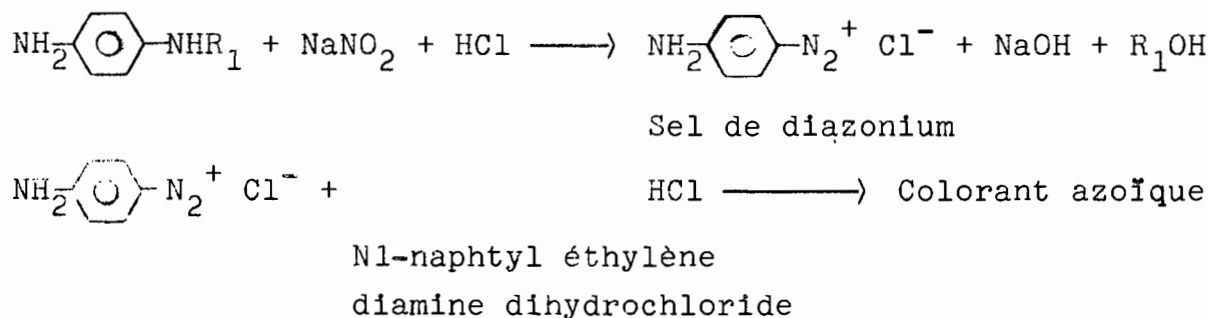


Figure 16 : Réaction de diazocopulation

Les réactifs utilisés pour le dosage se composent de :

- sulfadimidine
- solution aqueuse de sulfamate d'ammonium à 0,5p100
- solution aqueuse de nitrite de sodium à 0,1p100
- solution aqueuse de N1-naphtyl éthylène dihydrochloride à 0,1p100

- solution mère (SM) de sulfadimidine de référence (1mg/ml)
- solution intermédiaire (SI) de sulfadimidine de référence (0,1mg/ml)
- solution fille (SF) de sulfadimidine de référence (0,01mg/ml)
- acide trichloracétique à 15p100
- plasma normal
- plasma des animaux d'expérience

I-2.4.2 Courbe d'étalonnage

La courbe d'étalonnage ou courbe de référence est obtenue à partir des concentrations des tubes étalons en fonction de leur densité optique. L'équation de la droite de régression peut alors s'écrire $Y = ax + b$

I-2.4.2.1. Préparation de la solution mère (SM)

La SDM de référence dont nous disposons est une poudre sodique ; or dans l'organisme, le dosage porte sur la SDM acide. C'est pourquoi dans la préparation de la SM à 1mg/ml nous avons pesé une quantité de SDM sodique équivalente à la quantité de SDM acide qui donnerait la même concentration. L'égalité des rapports poids(Pds) sur poids moléculaire (PM) permet de déduire la quantité de SDM sodique à peser :

$$\frac{\text{Pds(S)}}{\text{PM(S)}} = \frac{\text{Pds(a)}}{\text{PM (a)}}$$

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

Pds(S) = Poids de SDM sodique = x à déterminer

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

PM (S) = Poids moléculaire SDM sodique = 300

PM (a) = Poids moléculaire SDM acide = 278

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

Nous avons donc pesé 107,90mg de poudre cristalline de SDM sodique que nous avons dissous dans 100ml d'eau distillée obtenant ainsi la SM à 1mg/ml. Figure 17

I-2.4.2.2. Préparation des solutions intermédiaire (SI) et fille (SF)

Les solutions intermédiaire et fille sont préparées au moment de la réalisation de la gamme d'étalonnage. Nous prélevons 0,5ml de SM que nous complétons à 5ml avec de l'eau distillée dans un tube à hémolyse ; nous avons ainsi une solution intermédiaire à 0,1mg/ml (dilution au 1/10 de la solution mère).

Pour la solution fille, le procédé est identique : 0,5ml de solution intermédiaire additionné d'eau distillée pour avoir un volume final de 5ml et une concentration de 0,01mg/l (dilution au 1/100 de la solution mère).

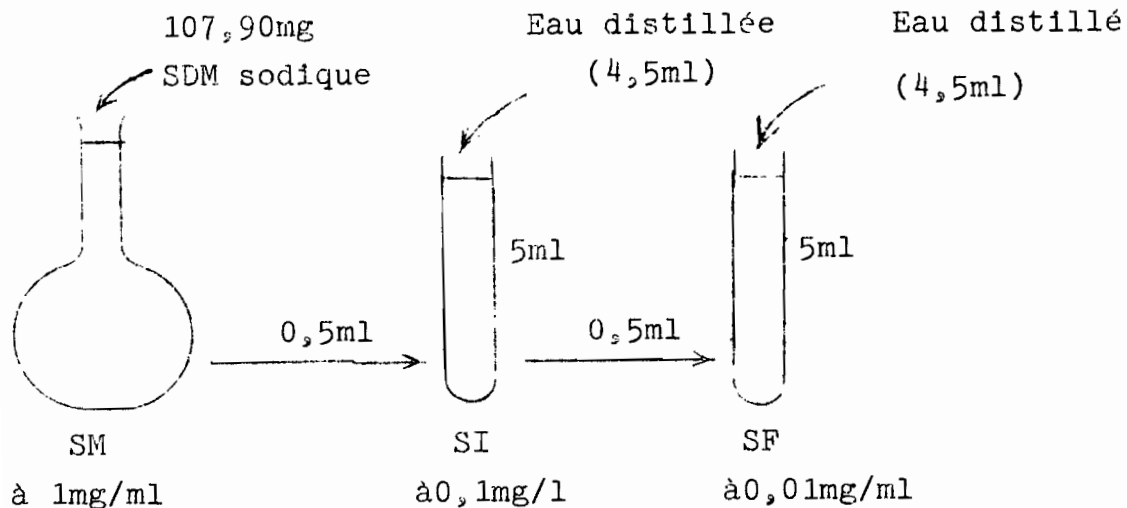


Figure 17 : Préparation des solutions mère, intermédiaire et fille.

I-2.4.2.3. Concentration des tubes étalons

I.2.4.2.3.1. Tableaux de dilution

Le tracé de la courbe de référence exige une gamme de tubes étalons numérotés de 1 à 4. La répartition des éléments de cet ensemble est consignée dans les tableaux 10 et 11 suivant que la quantité de SDM est apportée par la SI à 0,1mg/ml ou par la SF à 0,01 mg/ml.

Quantités en ml	Tube Témoin T	Tubes étalons			
		1	2	3	4
Plasma normal	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
SI(0,1mg/ml)	0	0,25	0,50	0,75	1
Eau distillée	3,75	3,5	3,25	3	2,75
Acide trichloro- acétique 15p100	1	1	1	1	1

Tableau 10 : Tableau de dilution rapportée à la solution intermédiaire
(0,1mg/ml)

Quantités en ml	Tube Témoin T	Tubes étalons			
		1	2	3	4
Plasma normal	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
SF(0,01mg/ml)	0	0,25	0,50	0,75	1
Eau distillée	3,75	3,5	3,25	3	2,75
Acide trichloro- acétique 15p100	1	1	1	1	1

Tableau 11 : Tableau de dilution rapportée à la solution fille
(0,01mg/ml)

I-2.4.2.3.2. Calcul des concentrations des tubes étalons

La quantité de SDM présente dans les tubes étalons est apportée par les solutions intermédiaire et fille qui ont une concentration et un volume connus. La concentration de chaque tube étalon est calculée à partir de l'équation ci-dessous pour la solution fille par exemple :

$$C_{SF} \cdot V_{SF} = C_{T1} \cdot V_{T1}$$

$$C_{T1} = \frac{C_{SF} \cdot V_{SF}}{V_{T1}}$$

C_{SF} = concentration de la SDM dans la solution fille

C_{T1} = concentration de SDM dans le tube étalon 1

V_{SF} = volume de la solution fille dans le tube étalon

V_{T1} = volume total du tube étalon 1.

Les concentrations en mg/l sont répertoriées dans les tableaux 12 et 13.

Numéro du tube	T	1	2	3	4
Concentration en mg/l	0	0,5	1	1,5	2

Tableau 12 : Concentration des tubes étalons contenant la SF.

Numéro du tube	T	1	2	3	4
Concentration en mg/l	0	5	10	15	20

Tableau 13 : Concentration des tubes étalons contenant la SI

I-2.4.2.4. Détermination des densités optiques

Les tubes étalons préparés dans les tableaux 10 et 11 sont centrifugés à 4000 tours/minute pendant 20 minutes. 2,5ml de surnageant de chaque tube sont prélevés dans un tube à hémolyse pour subir la réaction de diazo-copulation par addition de :

- 0,5ml de nitrite de sodium à 0,1p100. Attendre 3 minutes
- 0,5 ml de sulfamate d'ammonium à 0,5p100. attendre 2 minutes
- 0,5ml de N1.naphtyl-éthylène diamine dihydrochloride à 0,1p100.

Il apparaît une coloration rose persistante dans les différents tubes. La lecture au spectrophotomètre de chaque solution à la longueur d'onde de 545nm établit les densités optiques suivantes : (Tableaux 14 et 15).

Concentration mg/l	0,5	1	1,5	2
Densité optique	0,046	0,097	0,150	0,206

Tableau 14 : Densités optiques à 545nm pour la solution fille.

Concentration mg/l	5	10	15	20
Densité optique	0,561	1,099	1,634	2,179

Tableau 15 : Densités optiques à 545nm pour la solution intermédiaire

I-2.4.2.5. Tracé des droites d'étalonnage

Les droites de régression (densité optique en fonction de la concentration) sont reproduites ; soient Y_F et Y_I les équations respectives des droites de régression des solutions fille et intermédiaire. Figures 18 et 19.

I-2.4.2.6. Détermination des équations et choix d'une équation

Pour la solution fille, $Y_F = ax + b$ avec $a = 0,107$ et $b = 0,009$. Avec $n = 4$ points, le coefficient de corrélation $r = 1$.

Pour la solution intermédiaire $Y_I = a'x + b'$ avec $a' = 0,108$ et $b' = 0,021$. Ici aussi le coefficient de corrélation r vaut 1.

Ces équations permettent la détermination des concentrations X des tubes échantillons en fonction de leur densité optique et en tenant compte du facteur de dilution d qui est égal à $d = \frac{0,1}{5} = \frac{1}{50}$

Lorsque la densité optique d'un tube échantillon est comprise entre 0,046 et 0,206 sa concentration est déterminée par l'équation $Y_F = 0,107x + 0,009$. Par contre, l'équation $Y_I = 0,108x + 0,021$ sera utilisée si la densité optique varie de 0,561 à 2,179.

Si la densité optique se situe entre 0,206 et 0,561 on détermine la concentration moyenne avec les deux équations Y_F et Y_I .

I-2.5. Dosage plasmatique de la sulfadimidine

Les échantillons de sang recueillis suite à l'administration de la SDM avant et après exposition au PB sont centrifugés à 4000 tours /minutes pendant 15 minutes.

Le plasma récolté intervient dans la préparation des tubes échantillons comme indiquée au tableau (16).

FIG 18 : DROITE D'ETALONNAGE SDM
SOLUTION FILLE ENTRE 0.5 ET 2 mg/l

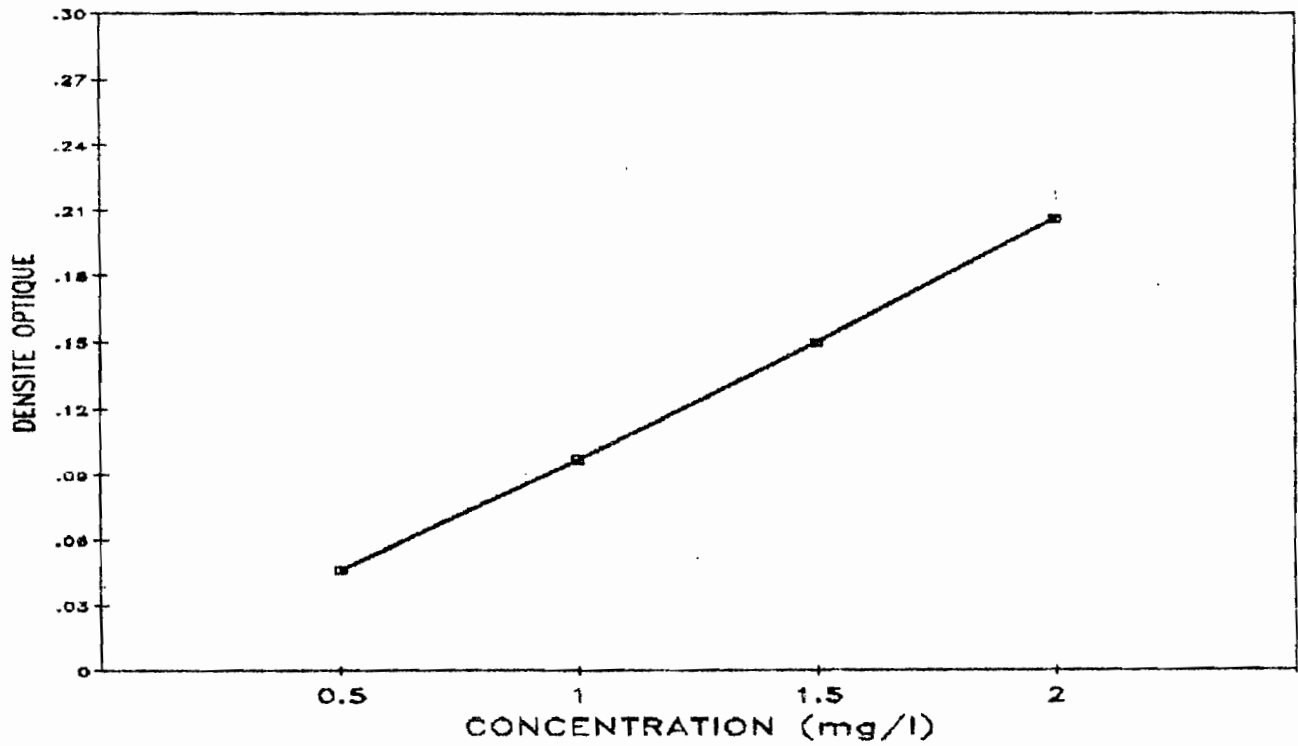
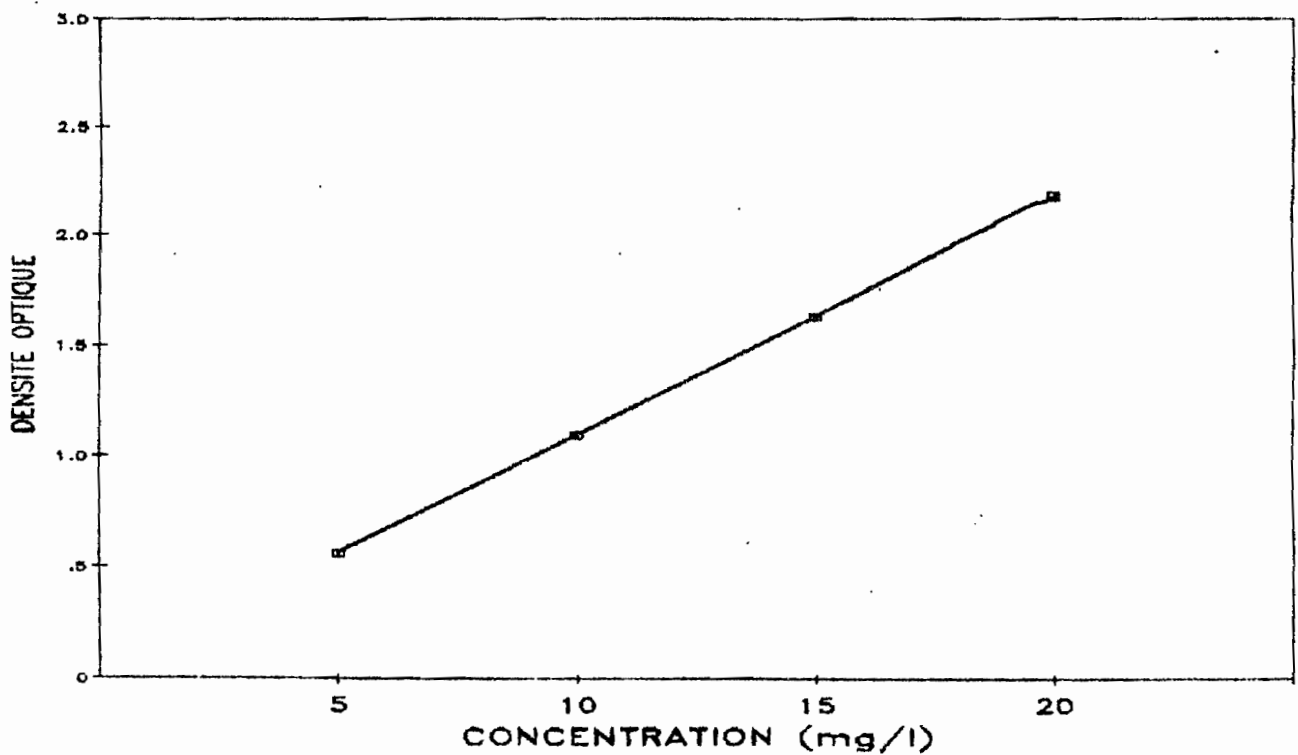


FIG 19 : DROITE D'ETALONNAGE SDM
SOLUTION INTERMEDIAIRE ENTRE 5 ET 20 mg/l



Quantités (ml)	Tube échantillon E
Plasma	0,1
Eau distillée	4
Acide trichloroacéti- que 15p100	0,9

Tableau 16 : Préparation des tubes échantillons

La dilution obtenue est $d = \frac{V_P}{V_T} = \frac{0,1}{5} = \frac{1}{50}$

d = dilution

V_P = volume du plasma

V_T = volume total du tube échantillon

Les échantillons ainsi préparés subissent à leur tour la centrifugation à 4000 tours/minute pendant 15 minutes. 2,5ml du surnageant sont prélevés dans un tube à hémolyse et soumis à la réaction de diazocopulation par adjonction de :

- 0,5 ml de nitrite de sodium à 0,1p100. Attendre 3 minutes
- 0,5 ml de sulfamate d'ammonium à 0,5 p100. Attendre 2 minutes.
- 0,5 ml de N1 naphtyl-éthylène diamine dihydrochloride à 0,1p100.

Il apparaît une coloration rose caractéristique de la solution qui, lue au spectrophotomètre à 545nm révèle la valeur de la densité optique. La concentration X de l'échantillon est déterminée à partir de cette densité optique en se référant à la droite d'étalonnage qui s'impose (solution fille ou solution intermédiaire).

L'expression finale de la concentration en SDM du plasma échantillon est fournie par le produit du coefficient de dilution (d) et la valeur X lue sur la droite.

$$C_p = X \cdot Cd$$

C_p = concentration plasmatique en SDM (mg/l)

X = concentration lue sur la droite d'étalonnage

$$Cd = \text{coefficient de dilution} = \frac{1}{d} = 50$$

I-2.6. Analyse statistique

L'analyse statistique nous permet en exprimant les résultats de rendre plus aisée leur interprétation en considérant les moyennes (15)

I-2.6.1. Estimation de la moyenne, de la variance et de l'écart type à partir d'un échantillon de taille n

$$\text{la moyenne (m) est : } m = \frac{\sum x_i}{n}$$

avec x_i = la valeur de la variable étudiée pour un animal donné.

$$\text{L'erreur sur la moyenne vaut : } \frac{1,96 \cdot S}{n}$$

avec S = écart type = s^2

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - m)^2}{n-1} = \text{variance.}$$

La moyenne m représente un indice de position et l'écart type représente un indice de variabilité autour de cette valeur moyenne.

I-2.6.2. Test de comparaison des moyennes

Nous avons utilisé le test de STUDENT fondé sur la détermination de t :

$$t = \frac{m_A - m_B}{\frac{s_A^2}{n_A} + \frac{s_B^2}{n_B}}$$

m_A et m_B sont les moyennes observées sur les échantillons A et B.

Pour notre part, l'échantillon A regroupe les animaux avant exposition au PB et l'échantillon B celui après exposition au PB.

$$s^2 = \frac{\Sigma(x-m_A)^2 + \Sigma(x-m_B)^2}{n_A + n_B - 2}$$

Si $|t|$ est inférieure à la valeur lue dans la table de STUDENT pour un degré de liberté (ddl) = $n_A + n_B - 2$ au risque de 5p100 alors la différence n'est pas significative. Si par contre $|t|$ est supérieure à la valeur lue dans la table alors la différence est significative.

CHAPITRE II : RESULTATS

L'ensemble des résultats du dosage plasmatique de la sulfadimidine est présenté dans les tableaux 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24.

Tableau 17 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN SULFADIMIDINE (mg/l)
A LA DOSE DE 200mg/Kg IM AVANT EXPOSITION AU PHENO-
BARBITAL CHEZ LES CAPRINS

Temps (h)	0,16	0,33	0,5	1	2	2,5	3	4	6	12	18	24
N° Animal												
A	175,3	184,7	265,81	314,06	288,55	365,09	306,64	282,98	220,55	144,97	118,57	53,70
B	221,05	263,50	327,98	369,27	399,42	365,09	371,59	337,26	113,19	120,75	70,59	26,50
C	214,50	274,56	300,61	326,12	296,43	326,59	282,05	277,41	209,37	97,32	51,82	41,04
D	191,65	236,42	314,53	309,89	321,48	262,57	318,24	313,60	284,37	173,45	95,55	60,74
E	257,40	306,17	335,86	356,28	368,80	360,45	348,39	334,47	270,92	139,85	122,60	79,03
Moyennes	211,98 +27,39	253,23 +40,19	308,95 +24,19	335,12 +23,07	334,93 +41,85	335,98 +38,63	325,38 +30,81	309,14 +24,61	219,68 +59,56	135,26 +24,87	91,88 +26,81	52,2 +17,41

Tableau 18 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN SULFADIMIDINE (mg/l)
 A LA DOSE DE 200mg/Kg IM APRES EXPOSITION AU PHENO-
 BARBITAL CHEZ LES CAPRINS

Temps (h) N° Animal	0,16	0,33	0,5	1	2	2,5	3	4	6	12	18	24
K	23,21	46,20	100,61	44,79	75,75	92,16	93,10	92,16	60,74	23,21	17,12	16,18
L	122,15	184,65	208,42	240,15	271,38	284,37	255,55	253,22	197,72	94,6	40,10	21,34
M	94,98	165,05	195,85	214,47	282,05	270,45	255,61	190,72	132,40	51,82	-	14,30
N	272,31	308,03	314,53	336,79	323,80	302,93	272,31	232,22	181,85	87,47	55,11	33,53
P	243,33	253,75	250,51	258,86	285,76	262,10	235,97	216,37	165,52	57,45	55,11	33,53
Moyennes	151,19 ±91,45	191,53 ±86,78	213,98 ±68,81	219,01 ±94,28	247,74 ±86,04	242,4 ±74,85	222,50 ±64,40	196,92 ±55,11	147,64 ±47,57	62,91 ±25,31	41,86 ±15,72	23,77 ± 8,12

Tableau 19 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN SULFADIMIDINE (mg/l)
 A LA DOSE DE 200mg/Kg V.O AVANT EXPOSITION AU PHENO-
 BARBITAL CHEZ LES CAPRINS

Temp ^s (h)	0,16	0,33	0,5	1	2	2,5	3	4	6	12	18	24
N° Animal												
F	10,55	19,46	29,31	42,91	69,18	79,03	89,82	99,67	112,80	113,27	99,20	58,86
G	34	40,57	58,39	68,24	91,69	104,40	111,40	138	139,85	107,67	91,70	56,05
H	45,73	79,50	50,42	60,27	89,82	112,35	118,40	130,05	140,80	119,35	95,91	45,48
I	8,20	13,83	19,46	34,94	51,82	60,74	67,77	74,81	80,44	78,56	55,58	31,19
J	48,07	50,42	57,45	66,83	97,79	117,82	129,60	136,60	145,92	135,85	92,63	59,80
Moyennes	29,31 ±16,63	40,75 ±23,07	43 ±15,44	54,63 ±13,07	80,06 ±16,74	94,86 ±21,19	103,39 ±21,59	115,82 ±24,27	123,96 ±24,14	110,94 ±18,36	87 ±15,61	50,27 ±10,36

Tableau 20 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN SULFADIMIDINE (mg/l)
 A LA DOSE DE 200 mg/Kg V.O APRES EXPOSITION AU PHENO-
 BARBITAL CHEZ LES CAPRINS

Temps (h) N°Animal	0,16	0,33	0,5	1	2	2,5	3	4	6	12	18	24
Q	13,83	18,99	31,66	50,42	83,25	85,13	98,82	98,82	95,10	93,10	66,37	47,60
R	20,40	30,72	44,79	71,52	105,80	120,27	130,05	132,4	154,77	140,80	112,80	92,63
S	18,05	25,56	33,53	50,42	61,21	63,55	72,46	85,13	100,14	87	42,44	26,03
T	23,68	36,82	46,20	75,28	95,10	95,10	103,50	104,40	105,35	80,91	55,11	34,94
U	16,65	25,09	34	54,17	71,52	79,50	83,72	93,57	91,22	76,22	52,76	34,47
Moyennes	18,52 + 3,26	27,43 +5,86	38,03 +6,03	60,36 +10,58	83,37 +15,62	88,71 +18,42	97,71 +19,17	102,86 +15,75	109,31 +22,74	95,60 +22,83	65,89 +24,15	47,13 +23,29

Tableau 21 : PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES CHEZ LES CAPRINS
200mg/Kg IM. AVANT EXPOSITION AU PHENOBARBITAL

Animal Paramètres	A	B	C	D	E	MOYENNE
Vd(l/kg)	0,541	0,516	0,528	0,525	0,485	0,519 ± 0,018
Cl(ml/h)	41,42	52,83	50,59	39,85	34,88	43,91 ± 6,61
t1/2(α)h	0,33	0,29	0,26	0,44	0,39	0,34 ± 0,061
t1/2 β(h)	9,05	6,07	7,24	9,14	9,63	8,22 ± 1,32
AUC (mg.h/l)	4828,31	3785,65	3952,90	5017,60	5732,77	4663,44±702,8

Tableau 22 : PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES CHEZ LES CAPRINS
200mg/Kg IM. APRES PHENOBARBITAL

Animal Paramètres	K	L	M	N	P	MOYENNE
Vd(l/kg)	2,323	0,559	0,663	0,554	0,663	0,952 ± 0,660
Cl(ml/h)	185,90	65,18	88,26	57,71	65,71	93,13 ± 46,50
t1/2α(h)	0,16	0,67	0,31	0,23	0,55	0,38 ± 0,19
t1/2 β(h)	8,61	5,68	5,21	6,66	6,95	6,62 ± 1,15
AUC(mg.h/l)	1075,79	2933,01	2265,90	3465,43	3043,31	2556,68±817,80

Tableau 23 : PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES CHEZ LES CAPRINS
200mg/kg V.O AVANT EXPOSITION AU PHENOBARBITAL

Animal Paramètres	F	G	H	I	J	MOYENNE
Vd(l/kg)	1,116	1,059	0,838	1,436	0,848	1,059 ± 0,21
Cl(ml/h)	60,31	57,21	67,08	109,20	57,73	70,31 ± 19,36
t1/2 α(h)	2,93	1,75	2,88	2,92	2,72	2,62 ± 0,43
t1/2 β(h)	12,71	12,73	8,64	9,01	10,14	10,64 ± 608,10
AUC(mg.h/l)	3315,79	3495,54	2981,35	1831,43	3464,15	3017,65±608,10

Tableau 24 : PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES CHEZ LES CAPRINS
200mg/kg V.O APRES EXPOSITION AU PHENOBARBITAL

Animal Paramètres	Q	R	S	T	U	MOYENNE
Vd(l/kg)	1,625	1,053	1,159	1,531	1,668	1,407 ± 0,24
Cl(ml/h)	65,02	35,82	115,98	84,24	90,12	78,23 ± 26,2
t1/2 α(h)	1,20	1,80	2,68	1,09	1,38	1,63 ± 0,55
t1/2 β(h)	17,23	19,91	6,93	12,44	12,66	13,86 ± 4,35
AUC(mg.h/l)	3075,83	5582,16	1724,32	2374,00	2219,13	2995,08±1336,73

Ces résultats ont été établis à partir des concentrations calculées à l'aide des droites d'étalonnage et du coefficient de dilution correspondant.

Le but de l'expérience étant de quantifier l'effet inducteur du phénobarbital à travers les modifications de la pharmacocinétique de la SDM, la comparaison des profils cinétiques avant et après exposition à cet inducteur est bien évocatrice (Figures 20 et 21).

En administration intramusculaire, le pic plasmatique est atteint seulement 2,5 heures après (en absence de PB) contre 2 heures après exposition au PB. Par voie orale, le pic dans les 2 cas est atteint 6 heures après l'administration de la SDM. Par ailleurs, les courbes des moyennes (Figures 20 et 21) montrent une concentration plasmatique en SDM après induction inférieure à celle avant.

II-1. ANALYSE PHARMACOCINETIQUE

II-1.1. Administration intramusculaire

L'étude de la décroissance de la concentration plasmatique de la sulfadimidine suggère une distribution selon un modèle bicompartimental. En effet, on note deux phases distinctes ; la distribution et l'élimination. La concentration en fonction du temps est une fonction biexponentielle de type $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ où $Ae^{-\alpha t}$ traduit la phase de distribution et $Be^{-\beta t}$ la phase d'élimination. L'élimination se faisant à l'extérieur à travers l'excrétion urinaire le modèle est bicompartimental ouvert.

La distribution est rapide car le pic plasmatique est atteint au bout de 2,5h ou 3h. Quant à l'élimination, elle est plus lente avec une concentration moyenne de 52,20mg/l avant induction à la 24e heure largement supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui est de 25mg/l. Ce n'est qu'après exposition au PB que la concentration à la 24e heure ne vaut plus que 23,77mg/l inférieure à la CMI.

FIG 20 : MOYENNES SDM CAPRINS
CONCENTRATION PLASMATIQUE (mg/l)
DOSE 200 mg/kg IM

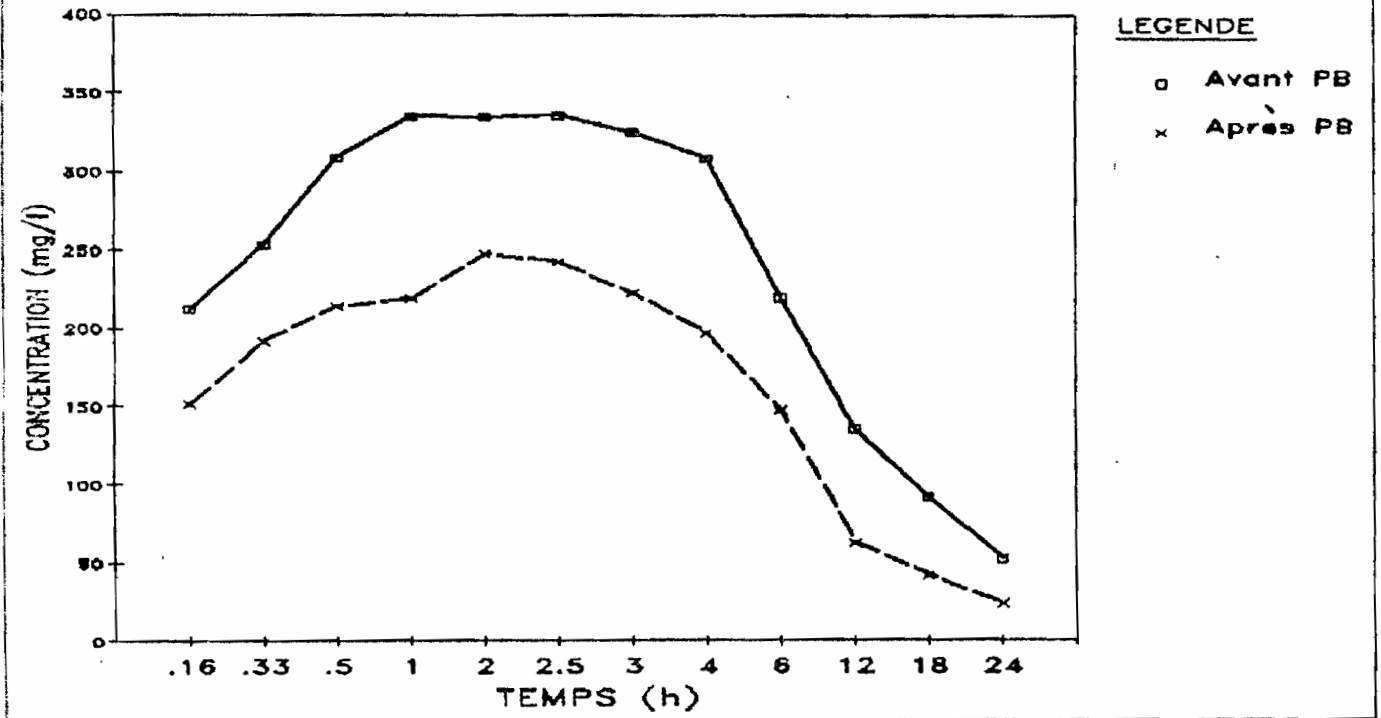
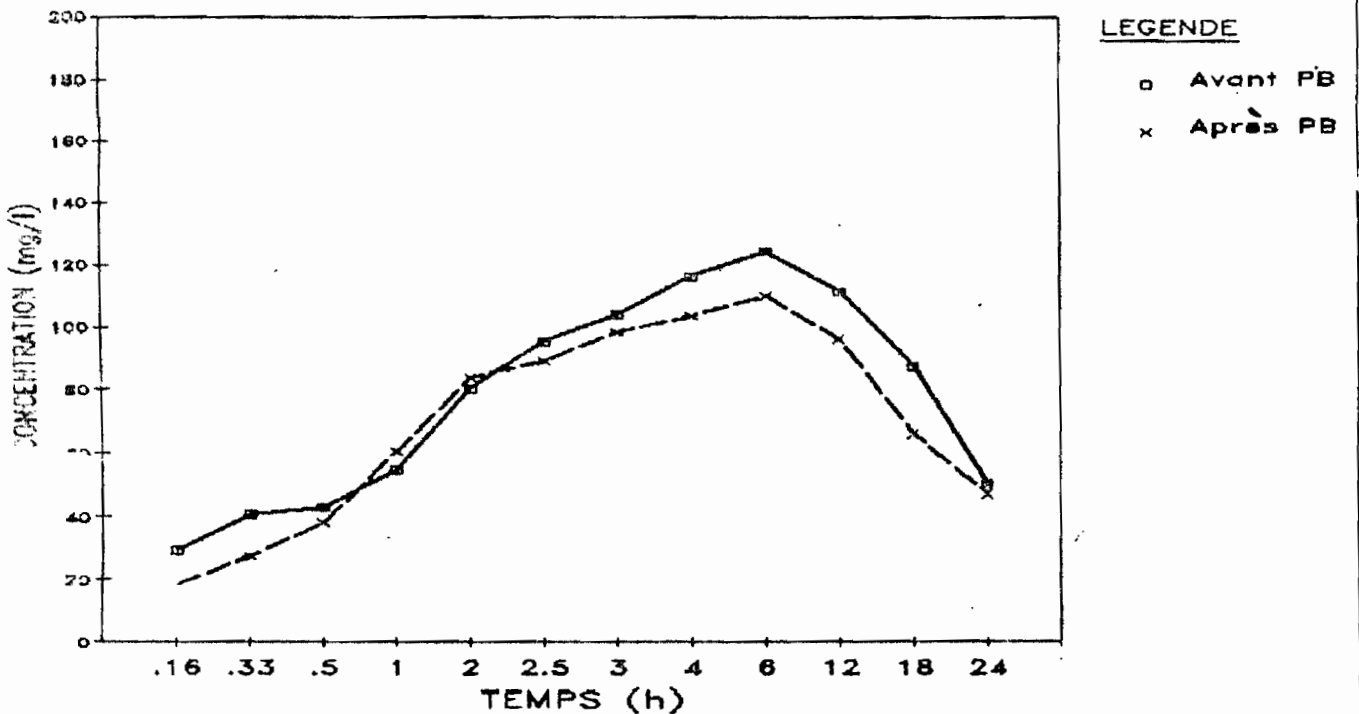


FIG 21 : MOYENNES SDM CAPRINS
CONCENTRATION PLASMATIQUE (mg/l)
DOSE 200 mg/kg VO



II-1.2. Administration orale

L'évolution de la concentration plasmatique a une allure inverse de celle en administration intramusculaire avec une distribution plus longue. En effet, le pic plasmatique aussi bien avant qu'après exposition au PB n'est atteint qu'après 6 heures. Puis suit une phase d'élimination avec des concentrations plasmatiques à la 24e heure supérieure à la CMI dans les deux cas (50,27mg/l avant et 47,13 mg/l après PB). Là aussi, le modèle bicompartimental ouvert sied à la description de la décroissance plasmatique en SDM.

II-2. ANALYSE DE L'EFFET INDUCTEUR

En induisant les cytochromes P-450 des microsomes hépatiques par le PB, nous assistons en principe à une activation du métabolisme de la SDM avec principalement une augmentation des réactions d'hydroxylation et d'acétylation. Ceci se traduit par une concentration plasmatique plus faible qu'en absence d'inducteur.

Pour notre part, la différence des teneurs plasmatiques avant et après exposition au PB est plus nette en administration intramusculaire que par la voie orale.

En effet, les courbes cumulées des concentrations moyennes après injection IM de SDM nous révèlent une chute importante après induction.

ALors que le pic avant PB est obtenu avec 335,98mg/l, la concentration n'est plus qu'à 247,74mg/l après PB. Pris individuellement, l'activité inductrice du PB est encore mieux perçue chez l'animal A dont les pics avant et après PB se situent à 2,5 heures et valent respectivement 365,09mg/l et seulement 92,16mg/l. (Figure 22).

FIG 22 : SDM CAPRIN A
CONCENTRATION PLASMATIQUE (mg/l)
DOSE 200 mg/kg IM

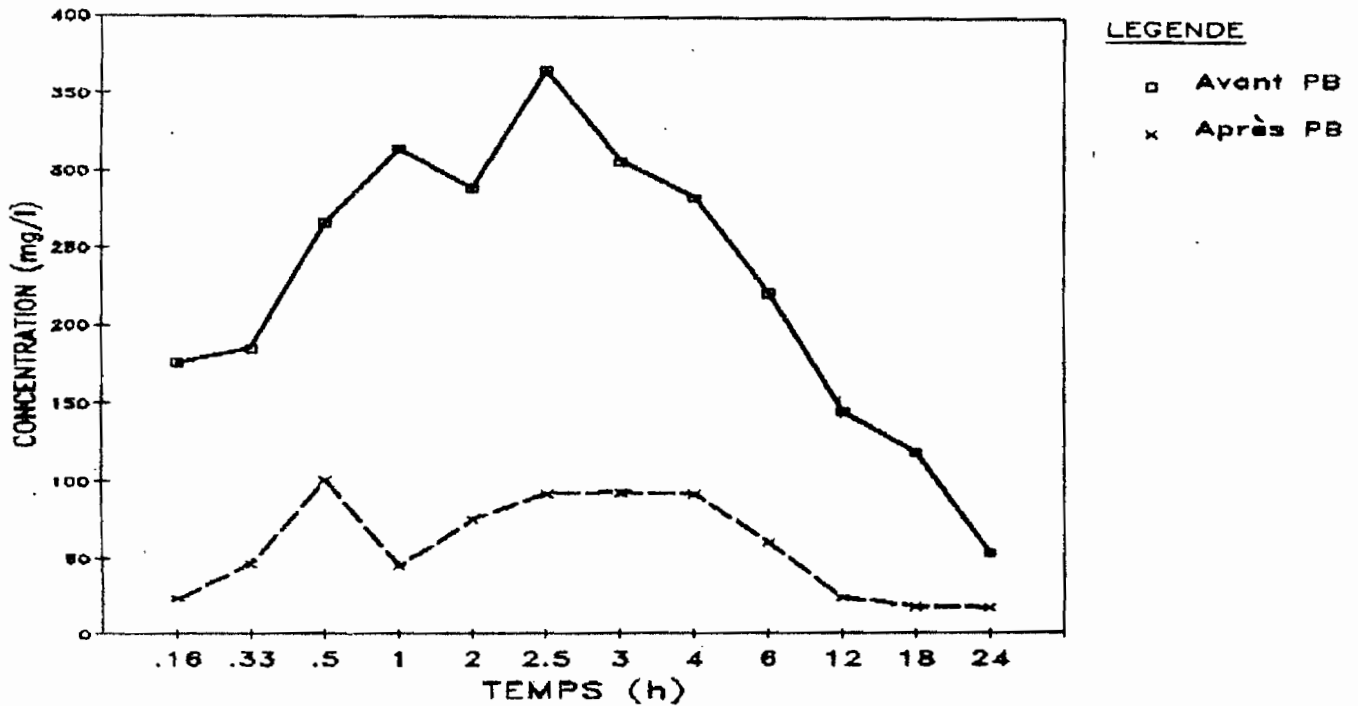
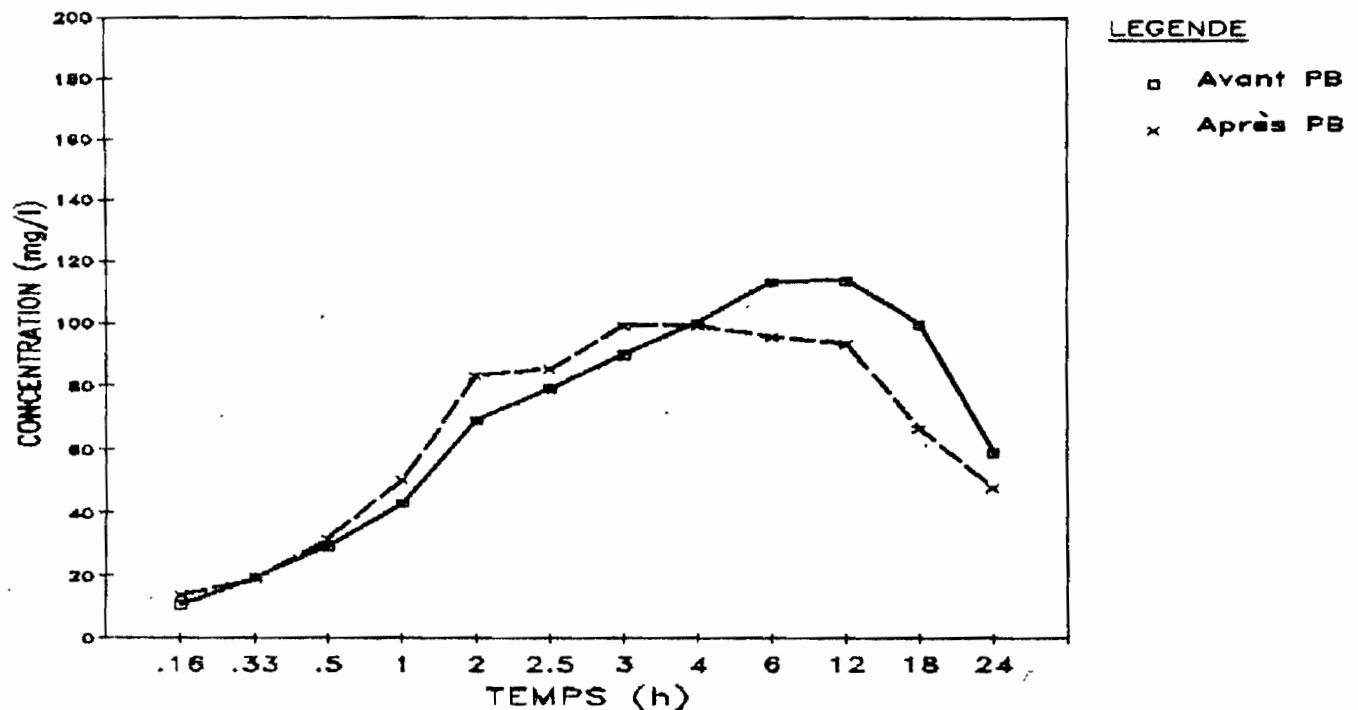


FIG 23 : SDM CAPRIN A
CONCENTRATION PLASMATIQUE (mg/l)
DOSE 200 mg/kg VO



CHAPITRE III : DISCUSSION

III-1. DU CHOIX DES ANIMAUX

En retenant les caprins du sahel comme support de nos expériences, nous avons voulu allier recherches de laboratoire et réalités du terrain. Par ailleurs, la commodité des prélèvements sanguins chez les caprins nous a conforté dans notre choix à la différence des rongeurs (rat ou lapin) chez lesquels la récolte de sang n'est pas une sinécure.

III-2. DE LA METHODOLOGIE SUIVIE

Ayant eu pour cadre le laboratoire de Pharmacie Toxicologie de l'E.I.S.M.V., tous nos prélèvements ont été effectués sans difficulté et leur conservation a garanti leur qualité jusqu'au moment du dosage.

Notre seul regret a été notre incapacité de doser les métabolites, limités en cela par le manque d'intégrateur que connaît le chromatographe liquide haute performance que nous avons.

Cependant, le dosage colorimétrique par la méthode de BRATTON et MARSHALL nous a révélé une chute de la concentration plasmatique en sulfadimidine après une exposition orale au phénobarbital et une modification des paramètres cinétiques dictée par l'induction enzymatique. D'autre part, cette méthode donne des résultats fiables jusqu'à des concentrations de 0,50mg/l ce qui procure des résultats satisfaisants (2)

III-3. DES RESULTATS

Les résultats du dosage plasmatique de la sulfadimidine ouvrent la voie à une confrontation avec des données bibliographiques. Avant d'analyser l'effet inducteur, nous comparerons les paramètres pharmacocinétiques avec ceux obtenus au cours d'études pharmacocinétiques de la sulfadimidine.

Ces études ont rarement porté sur les caprins dans les conditions tropicales, la plupart des travaux se limitant aux bovins et ovins.

Nos travaux rapportent un temps de demi-vie d'élimination moyen de 8,22 heures à la dose de 200mg/kg. NOUWS (35) trouve chez des chèvres pour le même temps une moyenne de 2,7-3,8 heures mais à la dose de 100mg/kg. Chez les ovins, AKA (2) rapporte un temps de demi-vie d'élimination de 6,59 heures au Sénégal contre 5,86h chez les ovins du Burkina Faso (16) pour la même dose de 100mg/kg. Nous constatons qu'en moyenne, l'élimination après administration intramusculaire (cas de tous les travaux cités) est plus longue chez les caprins que chez les ovins dans les conditions tropicales. Cette élimination est encore plus longue sous les tropiques que dans les zones tempérées. Cela confirme les conclusions des travaux de AKA(2) et de NAWAZ(32) pour qui le climat entraînerait des différences significatives entre les concentrations plasmatiques.

Les autres paramètres tels que la clairance, l'aire sous la courbe semblent plus élevés chez les caprins que chez les ovins évoluant dans les mêmes conditions climatiques à la différence que chez les premiers nous avons une dose de 200mg/kg contre 100mg/kg chez les seconds.

Quant à l'effet inducteur, il est perçu à travers la comparaison des courbes d'évolution des concentrations plasmatiques que dans l'analyse statistique des paramètres cinétiques.

Le test de STUDENT dans notre cas impose la valeur 2,306 donnée par la table et à laquelle nous comparerons t pour les différentes variables. Ainsi, nous aurons pour $|t| < 2,306$ une différence non significative et pour $|t| > 2,306$ une différence significative. Les tableaux 25 et 26 donnent les résultats du test de STUDENT appliqué aux différents paramètres pharmacocinétiques mesurés.

Paramètres mesurés	$ t $	Conclusion
	200mg/kg IM	
Vd	1,28	NS
Cl	2,055	NS
t _{1/2α}	0,44	NS
t _{1/2β}	2,30	S
AUC	3,82	S

NS = non significatif

S = significatif

Tableau 25 : Résultats du test de STUDENT appliqué aux différents paramètres après injection IM de SDM à la dose de 200mg/kg

Paramètres mesurés	$ t $	Conclusion
	200mg/kg P.O	
Vd	2,12	NS
Cl	0,47	NS
t _{1/2α}	2,82	S
t _{1/2β}	1,34	NS
AUC	0,03	NS

Tableau 26 : Résultats du test de STUDENT appliqué aux différents paramètres après administration per os à la dose de 200mg/kg.

Les figures 22, 23, 24, 25, 26, 27 montrent des exemples de variations individuelles dans l'intensité de l'induction. Ainsi, les résultats de l'animal A en intramusculaire confirment la thèse selon laquelle les femelles sont beaucoup plus sensibles à l'induction que les mâles.

Les paramètres cinétiques subissent des variations allant dans le sens de l'induction. En effet, aussi bien en intramusculaire que per os, on note une diminution de la quantité du médicament dans l'organisme exprimée par une réduction de l'aire sous la courbe (AUC). La clairance qui mesure l'habileté d'élimination du médicament se trouve augmentée après exposition au PB preuve d'une accélération du métabolisme et d'une augmentation probable de la quantité de métabolites hydroxylés facilitant l'élimination.

Au total, l'effet de l'exposition orale au phénobarbital corrobore les propriétés inductrices de ce produit chez les caprins.

FIG 26 : SDM CAPRIN E
CONCENTRATION PLASMATIQUE (mg/l)
DOSE 200 mg/kg IM

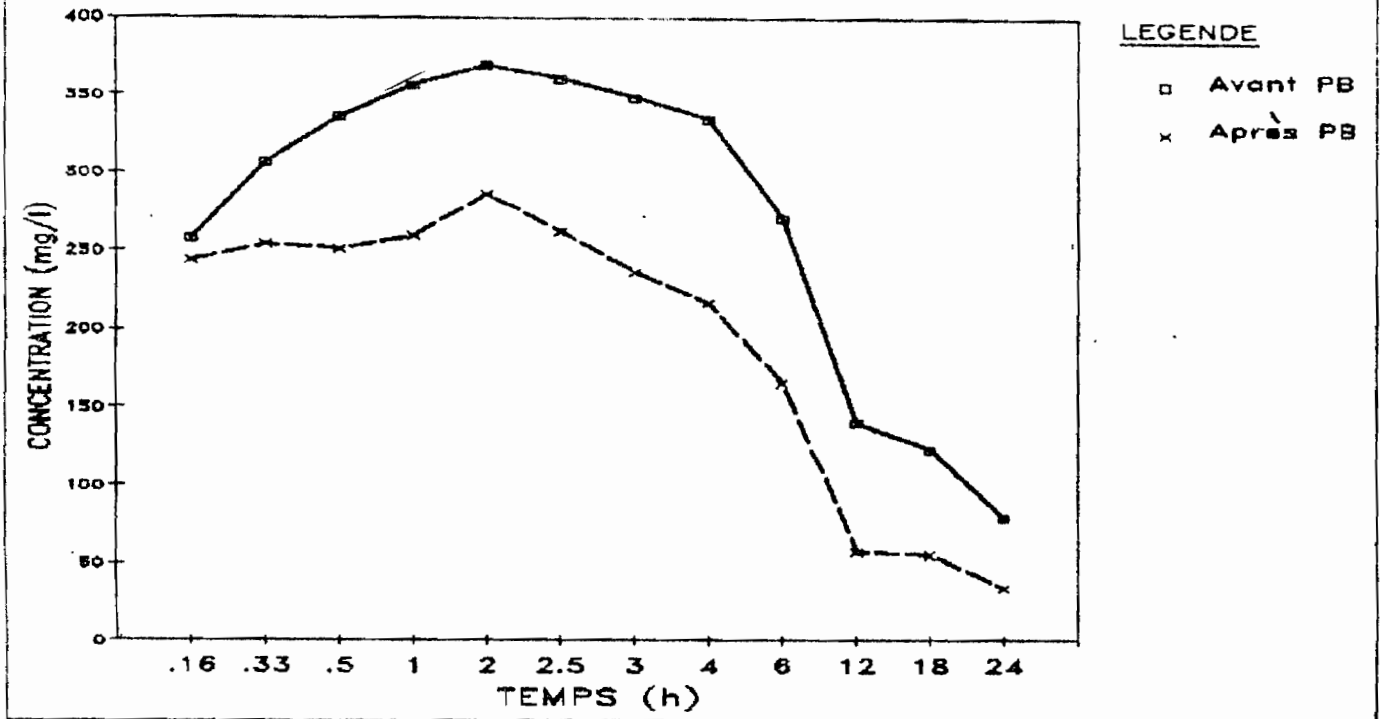


FIG 27 : SDM CAPRIN E
CONCENTRATION PLASMATIQUE (mg/l)
DOSE 200 mg/kg VO

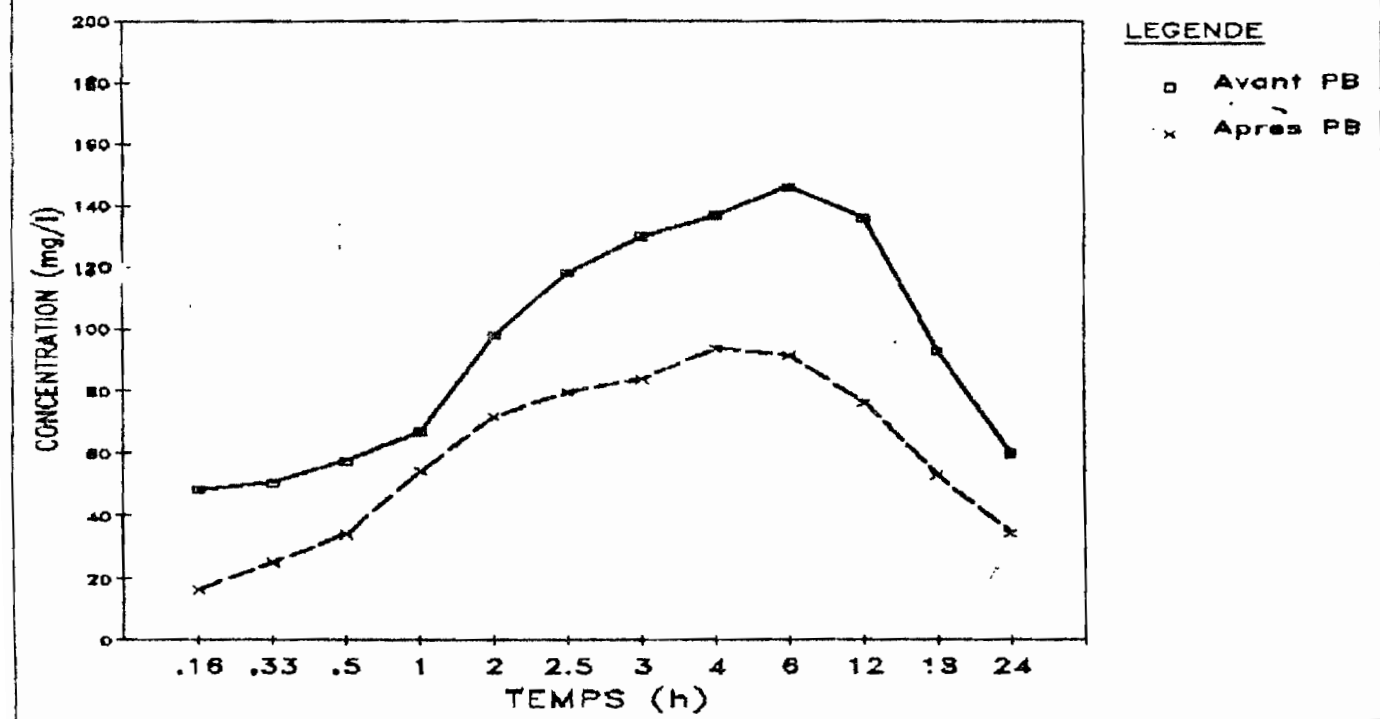


FIG 24 : SDM CAPRIN C
CONCENTRATION PLASMATIQUE (mg/l)
DOSE 200 mg/kg IM

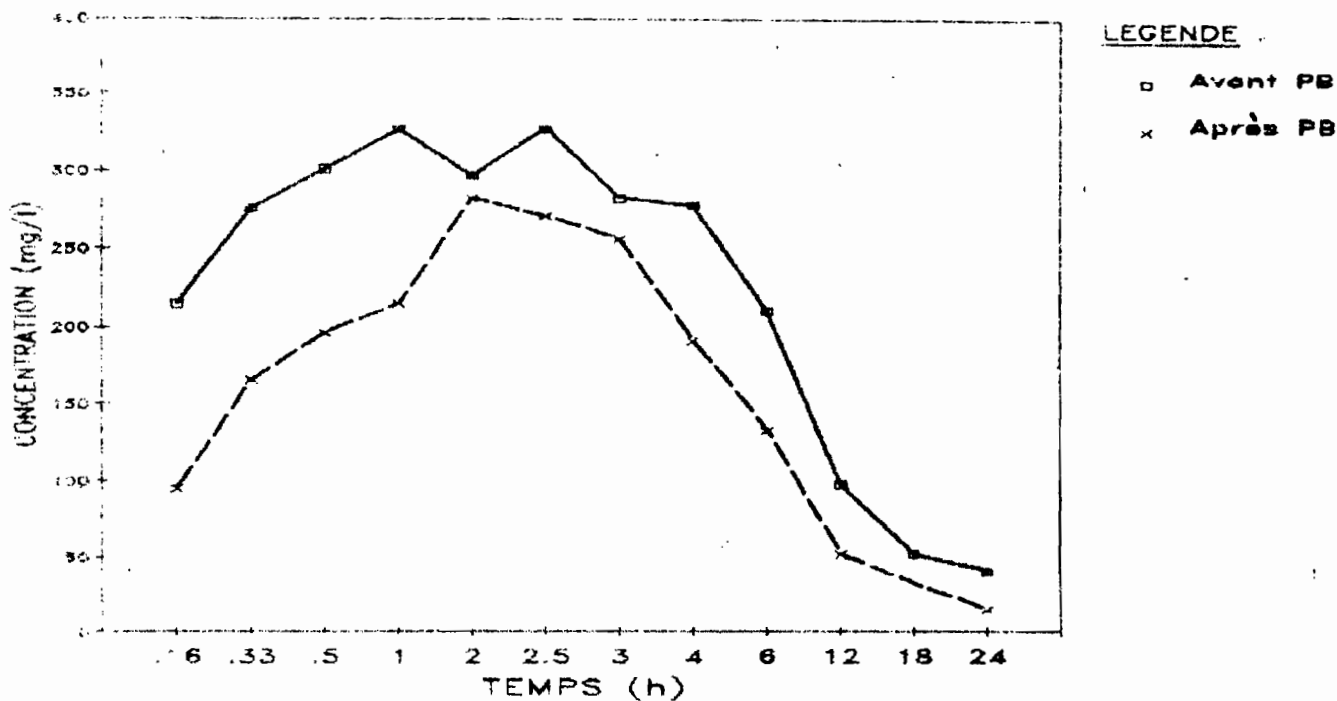
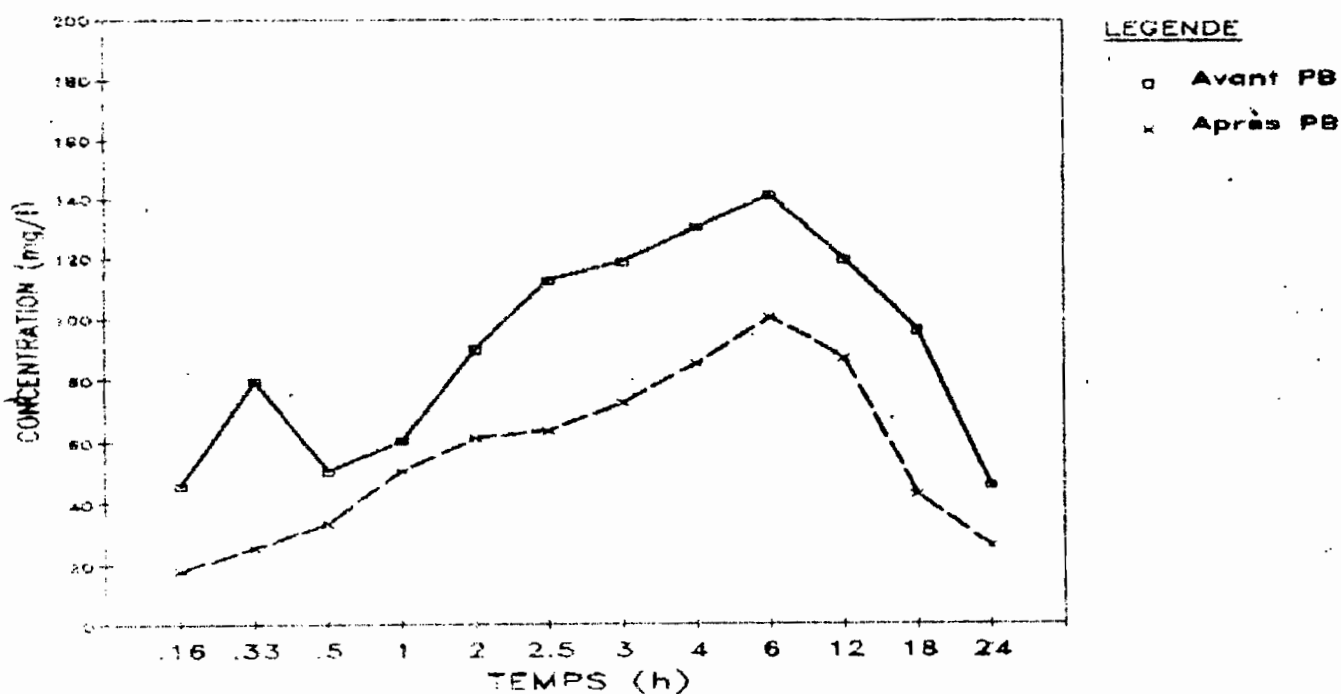


FIG 25 : SDM CAPRIN C
CONCENTRATION PLASMATIQUE (mg/l)
DOSE 200 mg/kg VO



CONCLUSION G E N E R A L E

Si on a longtemps privilégié la recherche en vue d'augmenter les spécialités pharmaceutiques sur le marché, la tendance depuis quelques années est d'étudier le comportement de ces drogues dans l'organisme qui les reçoit. Ces études pharmacocinétiques largement menées en Europe, demeurent peu expérimentées sous les tropiques. Aussi, le Département de Pharmacie Toxicologie de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar a-t-il fait de ce domaine l'un de ses pôles de recherches afin d'adapter la posologie de certains médicaments à leurs conditions tropicales d'utilisation. Notre travail a pour objet de quantifier l'effet résultant de l'interaction entre le phénobarbital et la sulfadimidine chez les caprins du sahel.

Administrée à la dose de 200mg/kg par les voies intramusculaire et orale, la concentration plasmatique de la sulfadimidine est déterminée avant et après exposition orale au phénobarbital par la méthode colorimétrique de BRATTON et MARSHALL.

A la lumière de nos résultats, il ressort que le phénobarbital exerce un effet inducteur sur les enzymes microsomaux hépatiques se traduisant par des modifications du profil pharmacocinétique de la sulfadimidine.

En effet, l'augmentation de l'activité inductrice du cytochrome P-450 entraîne les incidences suivantes :

- en injection intramusculaire, nous assistons à une diminution du temps de demi-vie d'élimination qui passe de 8,22 heures à 6,62 heures.

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

- 1- ABIOLA (F), LORGUE (G), SOYEZ (D) et RIVIERE (J.L)
Effet de l'endosulfan sur la biotransformation hépatique de
perdrix grise (Perdix perdix)
Gibier Faune Sauvage 1989, 6 : 69-78

- 2- AKA (K)
La sulfadimidine : approche pharmacocinétique chez les rumi-
nants du Sahel.
Th. Méd. Vét., Dakar; 1988, 44

- 3- ANIKA (SM) et SHETTY (S.N)
Pharmacokinetic of Sulfamethoxazole in west african kid dwarf
goats.
Les Colloques de l'I.N.R.A. : 2e congrès européen
Toulouse ; 13-17 Septembre 1982

- 4- ANIKA (S.M), NOUWS (JFM), MIERT (A.S.J.P.A.M.)
Tick-Borne Fever model : effects on pharmacokinetic of
chemotherapeutic agent in the goat.
Comparative Veterinary Pharmacology and Therapy
3rd EAVPT congress, Ghent ; 1985.

- 5- BAGGOT (J.D)
Principles of drug disposition in domestic animals :
the basis of Veterinary clinical pharmacology
WB Saunders Company, Philadelphia - London-Toronto; 1977.

- 6- BLACK (S.D) et COON (M.J)
Comparative structures of P-450 cytochromes
Cytochrome P-450 : structure, mechanism and biochemistry.
Ed by ORTIZ DE MONTELLANO (P.R), Plenum Press
New York ; 1986, 161-216.
- 7- BRANDER (G.C) et PUGH (D.M)
Veterinary applied pharmacology and therapeutics.
Baillière Tindall - London; Third Edition, 1977.
- 8- BRATTON (A.C) et MARSHALL (E.K)
New coupling component for sulfanilamide determination.
J. Biol. Chem. 1939, 128 : 537-550
- 9- BURKE (M.D)
Cytochrome P-450 : a pharmacological necessity or
biochemical curiosity ?
Biochem. Pharmacol., 1981, 30 : 181-187
- 10- CAZENAVE (M)
Guide thérapeutique vétérinaire.
2e Edition revue et augmentée
Librairie Maloine S.A Editeur, Paris; 1975.
- 11- COFFIE (N.R)
Contribution à l'étude du pouvoir inducteur de l'Albendazole
chez les bovins.
Th. Méd. Vét. Lyon ; 1987
- 12- CRESTEIL(T), BEAUNE(P), CELIER(C), LEROUX(J.P), GUENGERICH(F.P)
Cytochrome P-450 isoenzyme content and monooxygenase activities
in rat liver : effect of ontogenesis and pretreatment by pheno-
barbital and 3-methyl cholanthrène.
J. Pharmacol. Exp. Ther, 1986, 236(1) : 269-276.

13- COULIBALY (N.D)

Sélection sur les ovins de race Djallonké, type Mossi, au Centre d'Appui Zootechnique (C.A.Z.) de Ouahigouya Province du Yatenga-BURKINA FASO.

Th. Méd. Vét. Dakar; 1988,37.

14- DAYKIN (P.W)

Veterinary applied pharmacology and therapeutics.

Baillière , Tindall et Cassel, London; 1960.

15- DIAGBOUGA (S.P)

Contribution à la connaissance de l'influence de la lactation sur les variations des valeurs de certains constituants biochimiques sériques chez le zébu Gobra.

Th. Méd. Vét. Dakar; 1989, 2

16- DIARRA (H)

Influence de la dose sur la pharmacocinétique de la sulfadimidine chez les ovins au Burkina Faso.

Th. Méd. Vét. Dakar; 1989, 21

17- DIQUET (B), THIERCELIN(J.F) et UZZAN (B)

Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments.

Encycl. Méd. Chir. (Paris, France) ; Thérapeutique 25002 A¹⁰ , 3- 1987, 8p.

18- EDBERKG (S.C), CHU (A)

Determining antibiotic levels in the blood.

Am. J: Med. technol, 1975, 41 : 99-105

19- FORSTER (J.R), ELCOMBE (C.R), BOBBIS(A.R)

Immunocytochemical localization of cytochrome P-450 in hepatic and extra hepatic tissu of the rat with a monoclonal antibody against cytochrome P-450 C.

Biochem.Pharmacol, 1986, 35(24) : 2225-2234.

- 20- GENTY (E)
Contribution à l'étude de l'effet inducteur de différents isotopomères du phénobarbital sur le cytochrome P-450 de microsomes hépatiques de rat mâle (Sprague-Dawley).
Th. Méd. Vét. Lyon; 1988.
- 21- GOODMAN (S.L) , GILMAN(A)
The pharmacological basis of therapeutics.
5e Ed. Mac millan Publishing Co, Inc. New York; 1970
- 22- GUENTHNER (T.M), MANNERING (G.J)
Induction of hepatic monooxygenase systems of pregnant rat with phenobarbital and 3 méthylcholantène
Biochem. Pharmacol 1977, 26 : 577-584
- 23- HAUGHEN (D.A), VAN DER HOEVEN (T.A), COON (M.J)
Purified liver microsomal cytochrome P-450.
Separation and characterization of multiple forms.
J. Biol. Chem. 1975, 250 : 3557.
- 24- KATO (R)
Characteristics and differences in the hepatic mixed function oxidases of different species.
Hepatic cytochrome P-450 monooxygenase system
International encyclopedia of pharmacology and therapeutics.
Ed. by SCHENKMAN (J.B.) and KUPFER (D.), Pergamon Press, New-York ;
1982, Section 108, pp. 99-156.
- 25- KORITZ (G.D), BOURNE(D.W.A), DITTERT(L.W)
Disposition of sulphonamides in food producing animals :
pharmacokinetic of sulfamerazine in cattle.
J.Vet. Pharmacol. Ther, 1978, 1 : 225-292.
- 26- LECHAT(P), LAGIER(G), ROUVEIX(B), VINCENS(M), WEBER(S)
Pharmacologie médicale.
4e édition revue et augmentée. MASSON , Paris; 1982

27- LEDOUX (J.M)

La pharmacocinétique comparée du lithium.
Th. Méd. Vét. Toulouse; 1980; 110

28- LEVERGE (R)

Technique de pharmacocinétique appliquée.
Sem. des hôpitaux de Paris; 1976, 56 : 299-307

29- MARGARET (A.M) et THOMAS (E.D)

Effects of phenobarbital treatment on 3 methyl-indole
toxicosis in ponies.
Am. J. Vet. Res. , 1986, 47, n°4

30- Mc MURRY (T.J) and GROVES (J.T)

Metalloporphyrin models for cytochrome P-450
Cytochrome P-450 : structure, mechanism and biochemistry.
Ed. by ORTIZ DE MONTELLANO (P.R), Plenum Press,
New York; 1986, Chapter 1, 1-28

31- NAWAZ (M)

Factors affecting disposition kinetics of sulphadimidine
in animals.
Pharmacie et Toxicologie vétérinaires. 2e congrès européen
Toulouse (France); 13-17 Septembre 1982

32- NAWAZ (M)

Pharmacokinetics and urinary excretion of sulphadimidine in
sheep during summer and winter.
Vet. Rec., 1983, 112 : 379-381

33- NEBERT (D.W), EISEN(H.J), HANKINSON(O).

The Ah receptor : binding specificity only for foreign chemicals ?

Biochem. Pharmacol., 1984, 33(6) : 917-924.

34- NOUWS (J.F.M), MEVIUS(D).

Pharmacokinetics, metabolism and renal clearance of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine and of their N⁴-Acetyl and hydroxy metabolites in calves and cows
Am.J. Vet. Res, July 1988, 49 : 1059-1065.

35- NOUWS (J.F.M), VREE(T.B), AERTS(R), GRONDEL(J).

Pharmacokinetics and residue of sulfadimidine, its N⁴-Acetyl and hydroxy metabolites in food producing animals.

Archiv fur Lebensmittelhygiene, 1986, 37 : 69-73.

36- NOUWS (J.F.M.), ANIKA(S.M), MIERT(A.S.J.P.A.M.), VREE(T.B), BAAKMAN(M), DUIN (C.T).

Effect of Tick-Borne Fever on the disposition of sulphadimidine and its metabolites in plasma of goats.

Res. Vet. Sci., 1986, 40 : 377-381.

37- NOUWS (J.F.M), VREE(T.B), HEKSTER (Y)

In vitro antimicrobial activity of hydroxy and N⁴-acetyl sulfonamide metabolites

The Veterinary Quarterly, 1985, 7 : 70-72.

38- OKEY (A.B), ROBERTS(E.A), HARPER(P.A)

Inducing of drug metabolizing enzymes : mechanisms and consequences.

Clin. Biochem., 1986, 19 : 132-141.

- 39- PETERSON (J.A) et PROUGH (R.A).
Cytochrome P-450 reductase and cytochrome b5 in cytochrome
P-450 catalysis - Cytochrome P-450 : structure, mechanism
and biochemistry
Ed. by ORTIZ DE MONTELLANO (P.R), Plenum Press
New York ; 1986, Chapter 4 : 89-118.
- 40- Pharmacopée française.
10ème édition, Maison neuve S.A Editeur
Moulins-les-Metz; Janvier 1983.
- 41- ROUSSEAU (P).
Intérêt diagnostique du dosage de certains enzymes plasmatiques
en pathologie hépatique bovine.
Th. Méd. Vét. Alfort ; 1978, 89.
- 42- SIEST (G), BATT(A.M) et ZIEGLER(J.M).
Les enzymes du métabolisme des médicaments.
Lyon Pharmaceutique, 1978, 29, 5 : 347-364.
- 43- WAROT(D) et HERSON(S).
Interactions médicamenteuses.
Encycl. Méd. Chir. (Paris, France) Thérapeutique,
1987, 25002 B¹⁰ , 3 6p
- 44- WEPIERRE (J).
Abrégé de Pharmacodynamie générale.
Paris; Masson, 1977, 191p.

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