

TD 92-4

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
ECOLE INTER ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRES

(E . I . S . M . V)
ANNEE 1992 NO 4



UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP
ECOLE INTER ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRES

PHARMACOCINETIQUE COMPAREE DE DEUX FORMES GALENIQUES
DE SULFADIMETHOXINE CHEZ LES OVINS TROPICAUX DE L'AFRIQUE

THESE:

Présentée et soutenue publiquement le 13 MAI 1992
devant la faculté de Médecine et de pharmacie de Dakar
pour obtenir le grade de **DOCTEUR VETERINAIRE**
(DIPLOME D'ETAT)

Par

DJEMILATOU MOUDOUKPE MAMADOU ALI

née le 13 Septembre 1962 à Bahicon (BENIN)

Président de jury : M René N'DOYE

Professeur à la faculté
de Médecine et de Pharmacie
de Dakar

Rapporteur : M François Adébayo ABIOLA
Directeur de Thèse : Professeur agrégé à l'E.I.S.M.V
de Dakar

Membres : M Papa EL Hassan DIOP

Professeur agrégé à l'E.I.S.M.V
de Dakar

: M Babacar FAYE

Professeur agrégé à la faculté de
Médecine et Pharmacie de Dakar

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

1. - PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1 - ANATOMIE-HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

Kondi	AGBA	Maître de Conférences Agrégé (Vacataire)
Jacques	ALAMARGOT	Assistant
Lahandi	AMADOU	Moniteur

2 - CHIRURGI - REPRODUCTION

Papa El Hassane	DIOP	Maître de Conférences Agrégé
Latyr	FAYE	Moniteur
Laurent	SINA	Moniteur

3 - ECONOMIE - GESTION

Hélène (Mme)	FOUCHER	Assistante
--------------	---------	------------

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

Malang	SEYDI	Maître de Conférences Agrégé
Papa Ndary	NIANG	Moniteur
Fatime (Mlle)	DIOUF	Moniteur

5 - MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Justin Ayayi	AKAKPO	Professeur titulaire
Jean	OUDAR	Professeur
Rianatou (Mme)	ALAMBEDJI	Assistante
Souaïbou	FAROUGOU	Moniteur

6 - PARASITOLOGIE-MALADIES PARASITAIRES-ZOOLOGIE

Louis Joseph	PANGUI	Maître de Conférences Agrégé
Jean-Carré	MIBLA AHI OYONO	Moniteur
Fatimata (Mlle)	DIA	Moniteur

7 - PATHOLOGIE MÉDICALE-ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CLINIQUE AMBULANTE

Yalacé Y.	KABORET	Assistant
Pierre	DECONINCK	Assistant
Mouhamadou M.	LAVANI	Vacataire
Papa Aly	DIALLO	Moniteur

8 - PHARMACIE-TOXICOLOGIE

François A.	ABIOLA	Maître de Conférences Agrégé
Boubacar	DIATTA	Moniteur

9 - PHYSIQUE-THERAPEUTIQUE-PHARMACODYNAMIE

Alassane	SERE	Professeur Titulaire
MOUSSA	ASSANE	Maître de Conférences Agrégé
Nahar	MAHA AT FAHR	Moniteur

10- PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Germain Jérôme	SAWADOGO	Maître de Conférences Agrégé
Moussa	TRAORE	Moniteur

11 - ZOOTECHEMIE - ALIMENTATION

Gbeukoh Pafou	GONGNET	Maître-Assistant
Ayao	MISSOHO	Assistant
Amadou	GUEYE	Moniteur

II. - PERSONNEL VACATAIRE (prévu)

- BIOPHYSIQUE

René NDOYE Professeur
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. Anta DIOP de DAKAR

- Alain LECOMTE Maître-Assistant
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. Anta DIOP de DAKAR

Sylvie (Mme) GASSAMA Maître de Conférences Agrégée
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. Anta DIOP de DAKAR

- BOTANIQUE - AGROPÉDOLOGIE

Antoine NONGONIERMA Professeur
IFAN - Institut Ch. Anta DIOP
Université Ch. Anta DIOP de DAKAR

- PATHOLOGIE DU BÉTAIL

Magatte NDIAYE Docteur Vétérinaire - Chercheur
Laboratoire de Recherches Vétérinaire
de DAKAR

- ECONOMIE

Cheikh LY Docteur Vétérinaire - Chercheur
FAO - BANJUL

- AGRO-PÉDOLOGIE

Alioune DIAGNE Docteur Ingénieur
Département "Sciences des Sols"
Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie
THIES

- SOCIOLOGIE RURALE

Oussouby	TOURE	Sociologue Centre de suivi Ecologique Ministère du Développement Rural
----------	-------	--

- PERSONNEL EN MISSION (Prévu)

- PARASITOLOGIE

Ph.	DORCHIES	Professeur ENV - TOULOUSE (France)
M.	KILANI	Professeur ENMV SIDI THABET (Tunisie)

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE SPECIALE

G.	VANHAVERBEKE	Professeur ENV - TOULOUSE (France)
----	--------------	---------------------------------------

- ANATOMIE

Y.	LIGNEREUX	Professeur ENV - TOULOUSE (France)
----	-----------	---------------------------------------

- PATHOLOGIE DES EQUIDES ET CARNIVORES

A.	CHABCHOUB	Professeur ENMV SIDI THABET (Tunisie)
----	-----------	--

- PATHOLOGIE DU BETAIL

Mlle A. LAVAL

Professeur
ENV - ALFORT (France)

M. ZRELLI

Professeur
ENMV - SIDI THABET (Tunisie)

- ZOOTECHE-ALIMENTATION

A. BENYOUNES

Professeur
ENMV SIDI THABET (Tunisie)

- GENETIQUE

D. CIANCI

Professeur
Université de PISE (Italie)

- ALIMENTATION

R. PARIGI-BINI

Professeur
Université de PADOUE (Italie)

R. GUZZINATI

Docteur
Université de PADOUE (Italie)

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE GENERALE

A. AMARA

Maître de Conférences Agrégé
ENMV SIDI THABET (Tunisie)

- CHIRURGIE

A. CAZIEUX

Professeur
ENV - TOULOUSE (France)

- OBSETRIQUE

A. MAZOUZ

~~Maître~~-Assistant
Institut Agronomique et Vétérinaire
HASSAN II - (Rabat)

- PATHOLOGIE INFECTIEUSE

J. CHANTAL Professeur
ENV - TOULOUSE (France) ,

- DENREOLOGIE

J. ROZIER Professeur
ENV - ALFORT (France)

- PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

M. ROMDANE Professeur
ENMV SIDI THABET (Tunisie)
P. BENARD Professeur
ENV - TOULOUSE (France)

- PHARMACIE

J. D. PUYT Professeur
ENV - NANTES (France)

- TOXICOLOGIE

G. SOLDANI Professeur
Université de PISE (Italie)

JE DEDIE CE TRAVAIL.....

A. ALLAH:

au nom de Dieu clément et miséricordieux.

"Dieu est propice à ses serviteurs . Il dispense ses dons à son gré. Il est fort et puissant."

(Sourate 42 - le conseil - verset 17 : Coran.)

Tu m'as amenée au point où je suis actuellement .

Louange à toi, le donateur inconditionnel, souverain
de l'univers environné de gloire et de majesté.

Que la paix soit sur le prophète MOHAMED.

A MON PERE (in mémorium)

Que la mort prive de la raison de fierté qu'il serait en droit de trouver dans ce modeste travail.

Aujourd'hui plus que jamais à toi.

A ALFRED ALIOU AFANNOU

Tu es aussi un père pour moi. Tu as tout mis en oeuvre pour ma réussite. Mais Dieu a voulu que tu ne sois pas là au moment des récompenses.

Je dois beaucoup à tes enfants.

A MA MERE

Je dois tout .

Tes souffrance , tes privations et surtout ton amour visaient à nous empêcher de sentir le vide laissé par Papa et à nous édifier un avenir meilleur.

Puisse ce travail t'honore.

En Dieu , je mets mon espoir pour faire de toi la plus comblée des mères . Profond amour filial.

A EL.HADJI. AMOUSSA ALEDJI

Pour les sacrifices consentis pour nous.

A MON FRERE AINE , AYOUBA

Pour ton souhait de me voir réussir.
Trouve en ces quelques lignes, le témoignage de grand amour fraternel.

A MES JEUNES FRERES ET SOEURS

- EL HADJ ABDEL FATAI
- MOHAMED NOUROU DINE
- EL HADJA MAIMOUNATH

Pour nous inciter à mieux faire . Trouver en ce travail qui est le vôtre , l'expression de mon profond amour fraternel.

A MA GRAND MERE MATERNELLE

Symbole de courage et de dignité.
Pronde reconnaissance por ta tendresse.

A MON GRAND PERE MATERNEL

Tu ne m'as jamais oubliée dans ta prière.
Puisse ce travail être pour toi un motif de fierté.

AU DOCTEUR IBRAHIM SALAMI

Tu m'as découverte il ya six ans .
Tu m'as aimée profondément sans réserve.
Tu as même souffert pour moi , beaucoup même à cause des calomniateurs.
Mais ta foi en CORAN qui a toujours été la source de notre confiance réciproque, ta patience nous ont d'avantage unis (NOS HERITIERS) . Tu es noble.
Mon souhait aujourd'hui est de partager éternellement tes joies et tes peines. AMOUR ETERNEL .

A MES ADORABLES PETITS "ANGES " MOURCHID et MOURCHIDATH SALAMI

Vous émanez de la bonté divine.

Mon plus grand souhait est que Dieu vous garde et fasse de vous des enfants droits et vertueux.

Ce travail est un exemple à suivre et à dépasser.

Profond amour maternel .

A MA SOEUR FATIMA et son MARI.

Comment vous signifier ma gratitude et mon attachement ?
Profondément marquée par votre bon coeur , je vous offre ce
travail en infime témoignage de mon affection.

A MES NEVEUX et NIECES

Bassitou, Mahmoud, Yasid, Aïchath, Khady, Choupette, Bijou,
Yétou, Mina, Faïssolath,... Aziz
Tendres affections.

A AGBOHOUI THOMAS et FAMILLE

Merci pour vos soutiens moral et matériel.

A GANDAHO FULGENCE et FAMILLE

Affection sincère.

A SOURADJA . ALI.

A TOUS MES AUTRES FRERES ET SOEURS

A TOUS MES COISINS ET COUSINES

A MES MES ONCLES ET TANTES

A TOUTE MA FAMILLE ADJAGOUNDOROU

A LA FAMILLE SANOUSI

A LA FAMILLE LASSISSI

A LA FAMILLE SALAMI A AVAPKA

A LA FAMILLE BOURAIMA A CATCHI

A LA FAMILLE ADEDJOURA

A TOUS MES AMIS

A DJIMA , IGNACE , WASSI , PROSPER , SIKIROU , A LABODE ,
SOULEYMANA .

A TOUS MES AMIS et AMIES

A DANIEL DIYOMBO

Mes petits ont trouvés en toi un oncle .
Merci pour tous les services rendus.

A OULIMATOU DIOUF

Adé et Bissi se joignent à moi pour te souhaiter bonne réussite
dans les études.

Merci pour ta constante disponibilité.

A FATIME DIOUF

Pour les moments passés ensemble au 35A . Affection sincère.

A GUY MARTIAL , PARFAIT, ZACHARIA, DA KOUTOUHON

Pour l'affection que vous portez à mes jumeaux

AU DOCTEUR LAWANI- EPOUSE et ENFANT

AU DOCTEUR AKPO et FAMILLE

A TOUTE LA PROMOTION "PAPA EL. HASSANE DIOP "

A TOUS MES AINES DE LA FRANDE FAMILLE DES VETERINAIRES

A MES CADETS ETUDIANTS A L'E.I.S.M.V DE DAKAR

A TOUS MES ENSEIGANTS DE L'E.I.S.M.V DE DAKAR

A NOTRE MARAINE MADAME DIOP

A MON PAYS .

Pour les sacrifices consentis

AU PAYS HOTE : LE SENEGAL

Paix et prospérité

NOS REMERCIEMENTS

AU PROFESSEUR SAWODOGO GERMAIN.

Pour tout le matériel que vous avez voulu nous accorder pour la réalisation de ce travail.

A MONSIEUR DIAO

Pour votre précieux concours qui nous a été très utile

A BOUBACAR DIATTA

Pour votre grande disponibilité

A MONSIEUR KAYOSSI MAURILLES .C

Pour tout ce que vous avez offert pour ce travail.

A MONSIEUR AMZAT MOUFALILOU

Pour tout ce que vous avez fournis pour parfaire ce travail

A Tous ceux qui ont collaborés à la réalisation de ce travail

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

LE PROFESSEUR RENE NDOYÉ

Nous sommes extrêmement émus par l'honneur que vous nous faites , malgré vos nombreuses préoccupations, en acceptant de présider notre jury de Thèse.

Très profonde gratitude et hommages respectueux.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

LE PROFESSEUR AGREGÉ FRANCOIS A. ABIOLA.

Vous nous avez inspiré puis guidé dans l'élaboration de ce travail par vos conseils éclairés et votre bienveillante attention à notre égard.

Veillez bien trouver ici , l'expression de notre respectueuse gratitude et toute la reconnaissance que nous vous donnons pour votre enseignement.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

~~LE PROFESSEUR AGREGÉ PAPA EL HASSANE DIOP~~

Vous nous fait un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Vos qualités professionnelles et humaines ont toujours forcés notre admiration pour vous.

C'est l'occasion pour nous de vous exprimer ici toute notre reconnaissance, pour l'indéniable enseignement que nous avons reçu de vous durant notre séjour à l'E.I.S.M.V.

Hommages respectueux.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

LE PROFESSEUR AGREGE

BABACAR FAYE

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail nous est restée en mémoire .

Votre caractère jovial et votre amour au travail bien fait nous ont toujours séduit.

~~Profonde gratitude et sincères remerciements.~~

" Par délibération, la faculté et l'école 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 ".

INTRODUCTION GENERALE

Depuis plus d'une vingtaine d'années, l'étude du séjour des médicaments dans l'organisme par leur quantification dans les liquides biologiques des animaux connaît une avancée significative dans les pays développés.

En Afrique, l'absence de grandes industries pharmaceutiques fait de cette partie du monde un grand consommateur des produits vétérinaires fabriqués ailleurs. Mais les hypothèses de variation selon le climat du pays, les espèces animales et les races si cela se confirmait vont rendre plus complexe la thérapeutique notamment la thérapeutique anti-infectieuse dans ce continent.

Vu, l'utilité de la pharmacocinétique dans l'adaptation d'un schéma posologique adéquat, le laboratoire de pharmacologie et toxicologie de l'école inter-Etats des sciences et médecine vétérinaires de Dakar fait depuis quelques années des observations sur la cinétique plasmatique des produits vétérinaires.

De nos jours, quelques laboratoires pharmaceutiques déploient de gros efforts pour mettre à la disposition des éleveurs des moyens de lutte contre les maladies infectieuses en formulant un certain nombre de médicaments localement.

Il va s'en dire que ces médicaments doivent eux aussi satisfaire les normes minimales que la législation pharmaceutique vétérinaire ne manque pas d'établir si ce n'est pas déjà fait.

C'est donc pour participer à ce travail que nous avons choisi de comparer sur le plan pharmacocinétique deux formulations d'un sulfamide - retard d'action générale : la sulfadiméthoxine. Une formulation étrangère :

SULFADIMETHOXINE-MERIEUX et une formulation locale :
SULFAVET.L.A.

Pour ce faire, notre travail comprendra deux parties :

- la première partie est l'étude bibliographique de la pharmacocinétique.
- la deuxième partie est l'étude de la cinétique plasmatique des deux spécialités, de la sulfadiméthoxine pré-citées, sur les ovins tropicaux de l'Afrique.

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

I - NOTION FONDAMENTA DE LA
PHARMACOCINETIQUE

II- PHARMACIE CHIMIQUE ET
BIOLOGIQUE DE LA
SULFADIMETHOXINE.

CHAPITRE I : NOTION FONDAMENTALE DE LA PHARMACOCINETIQUE

Après un rappel sur le métabolisme des médicaments (pharmacocinétique descriptive ou qualitative), sera envisagée l'étude des paramètres et modèles pharmacocinétiques permettant d'apprécier l'activité d'une substance en milieu biologique (pharmacocinétique quantitative).

I - PHARMACOCINETIQUE DESCRIPTIVE.

Lorsqu'un médicament pénètre dans l'organisme, quelle que soit sa voie d'entrée, il parvient dans un premier temps dans la circulation générale. Puis, à partir du sang, il va se distribuer dans les différents tissus et organes. Enfin, c'est à partir du sang qu'il sera éliminé de l'organisme.

Le sang constitue donc un lieu de passage obligé pour la résorption (absorption), la distribution; les biotransformations et l'élimination d'une substance médicamenteuse.

Ces quatre phénomènes (absorption, distribution, biotransformation, élimination) constituent les quatre principales étapes de la pharmacocinétique. La figure suivante décrit le trajet d'une substance médicamenteuse dans l'organisme.

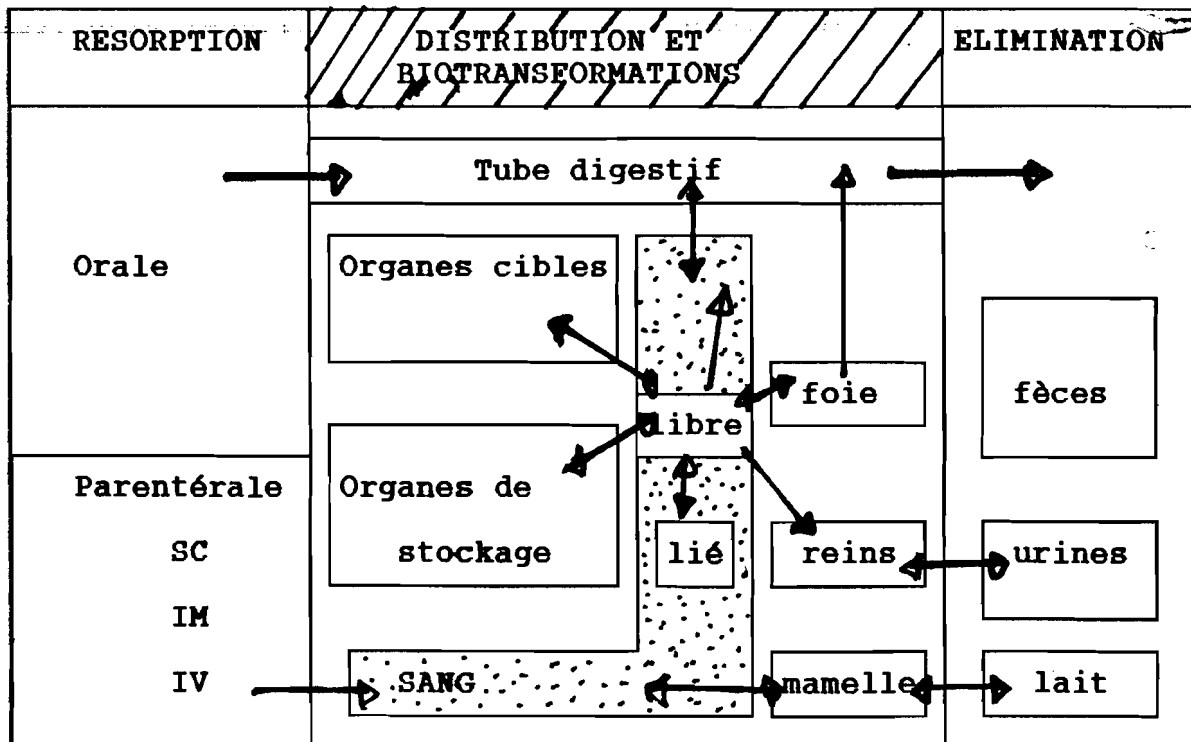


Figure 1 : Schéma Général du devenir des médicaments dans l'organisme.

I-1-1 Absorption

C'est l'entrée du médicament dans l'organisme.
Cette phase dépend de la voie d'administration :

- elle n'existe pas dans le cas d'une intravéneuse, le médicament étant directement délivré dans la circulation systémique.

- Lors d'une administration extravasculaire, elle correspond au passage de produit dans la circulation générale à travers une membrane biologique (de nature lipoprotéique).
La traversée des membrane biologiques se fait de deux grandes façons :

les transports passifs et les transports actifs.

I-1-1-1 Transports passifs

Ils se font sans dépense d'énergie de la part des cellules membranaires.

On distingue deux types :

I-1-1-1-1 Diffusion passive

C'est le passage des molécules au travers des structures lipoprotéiques membranaires par simple dissolution, le passage trans-membranaire se faisant essentiellement selon le gradient de concentration entre les deux faces de la membrane.
C'est le principal mode de passage des substances médicamenteuses ou toxiques liposolubles.

I-1-1-1-2 Filtration

C'est le passage des molécules au travers des pores membranaires (diamètre = $4A'$) ou des espaces inter-cellulaires suivant le gradient de concentration.
En raison de la nature protéique des pores et espaces inter-cellulaires et de la présence des structures hydrophiles sur leur face externe, surtout les substances hydrophiles ou à un moindre degré, des molécules liposolubles de poids moléculaire inférieur à 50 vont utiliser ce mode.
Ce mode est utilisé par le rein.

I-1-1-2 Transports actifs

Ils nécessitent une participation active des cellules sous forme d'une dépense d'énergie et de l'intervention des transporteurs spécifiques.

Il existe quatre types de transports actifs :

- le transfert actif.
- la diffusion facilitée.
- la pinocytose.
- la phagocytose.

I-1-1-2-1 Transfert actif

Il s'effectue contre le gradient de concentration. Il est particulièrement important pour l'élimination rénale et biliaire des substances.

I-1-1-2-2 Diffusion facilitée

Elle s'effectue du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré et intervient par exemple dans l'élimination des substances présentes dans le système nerveux central.

I-1-1-2-3 Pinocytose et phagocytose

Elles interviennent surtout dans le transport des particules solides des médicaments. On l'observe par exemple dans les poumons pour l'élimination de certains composés.

En définitif, le passage trans-membranaire des substances dépend de :

- la solubilité des molécules
- leur degré d'ionisation donc du PH et du PKa.
- leur poids moléculaire.
- des facteurs biologiques (surface d'échange, temps de contact, le gradient de concentration, les interférences avec des constituants endogènes, la présence de transporteurs spécifiques.

I-1-2 DISTRIBUTION.

Après l'absorption, les substances médicamenteuses vont se retrouver dans le sang sous deux formes :

- Une forme libre qui pourra diffuser dans les organes et tissus (c'est la fraction hydrosoluble du produit dissout dans la phase aqueuse du sang)
- Une forme liée aux protéines plasmatiques non diffusible immédiatement (c'est la fraction restante non dissoute).

La pénétration dans les organes et tissus de la forme libre est soumise aux lois du passage à travers les membranes biologiques.

Elle est en relation avec les taux d'albumine des différents humeurs et tissus considérés.

Cette étape peut être scindée en deux parties :

- Transport sanguin.
- Répartition tissulaire.

I-1-2-1 Transport sanguin

Les molécules absorbées se lient de façon réversible (liaison de faible énergie) avec les protéines plasmatiques (sérum albumine, lipoprotéines) et très peu avec les éléments figurés du sang (hématies, leucocytes.)

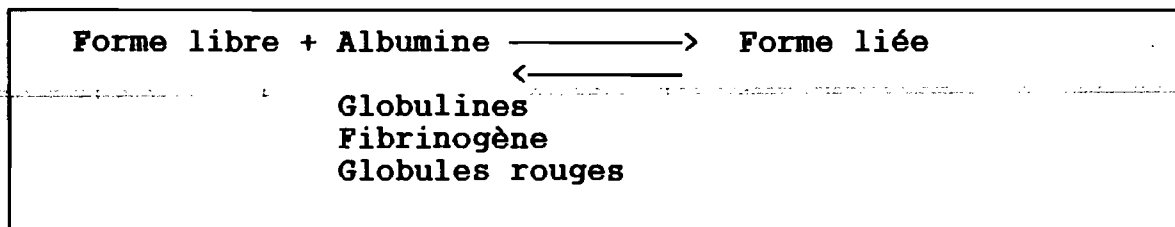


Figure 2 : Forme de transport des médicaments dans le sang.

Les conséquences en sont importantes :

- La solubilité du médicament est accrue du fait de la liaison aux protéines plasmatiques.
- Seule la forme non liée aux protéines est diffusible à travers les membranes biologiques.
- La forme liée demeure dans le sang, sa taille moléculaire (médicaments + protéines) étant devenue trop élevée pour permettre le passage transmembranaire. Elle constitue une réserve mobilisable au fur et à mesure de la disparition de la forme libre.
- Les médicaments fortement liés auront une action rapide mais prolongée : ils constituent des formes retard naturelles.

I-1-2-2 Fixation au niveau des organes et tissus

A partir du sang, le composé médicamenteux se répartit sous sa forme libre dans les différents organes et tissus. Cette pénétration obéit aux lois du passage transmembranaire et se fait pour la plus part des substances par diffusion passive. Elle varie en fonction des modalités suivantes :

- Du gradient de concentration sang/tissu.
On distingue alors deux types de substances.
 - . à localisation sanguine,
 - . à localisation tissulaire préférentielle.
- de la taille moléculaire qui ne doit pas être trop importante.
- Du débit sanguin au niveau de l'organe (Tableau 1) considéré. Il convient de distinguer deux types de compartiment de distribution des substances médicamenteuses dans l'organisme.
 - . Un compartiment très irrigué où la quantité de substance fixée sera au moins momentanément plus grande. Comprenant entre autres les organes les plus irrigués : Poumons, Foie, Reins, Cerveau et coeur.
 - . Un compartiment peu irrigué constitué par certains muscles, le tissu adipeux qualifié de compartiment profond. Ce compartiment reçoit peu de produit, ce qui rend difficile le traitement des infections localisées dans ces organes.

ORGANE	DEBIT SANGUIN LOCAL (% de l'ondée cardiaque)	POIDS ORGANE poids corporel
Rein	25%	0,5%
Foie	~ 25%	2 %
Cerveau	15%	2%
Muscle	15%	~40%
Peau	5%	7%
Tissu adipeux	~ 1%	15%

Tableau 1 : Taux de vascularisation de quelques organes

Ces différences de débit sanguins tissulaires expliquent un phénomène important dit phénomène de redistribution tissulaire. Lorsqu' une substance médicamenteuse se distribue dans l'organisme, il se dirige en priorité vers les tissus les plus vascularisés, puis dans un second temps se redistribue des territoires très vascularisés vers ceux peu ou pas vascularisés du fait de la différence importante de gradient de concentration entre les deux types de tissu.

- de la liposolubilité (cf. absorption)
- des affinités tissulaires propres des composés .

I-1-3 BIOTRANSFORMATION

Les médicaments absorbés subissent dans l'organisme des transformations chimiques principalement sous l'action des enzymes de l'organisme aboutissant à la modification de leur structure avec formation de métabolites.

D'importance très variable, ces réactions dépendent de la voie d'administration et font intervenir un certain nombre d'organes comme le foie, le rein, le tube digestif (par sa muqueuse et sa flore digestive), les poumons, le plasma ...

Les nombreuses réactions de transformations localisées pour une grande partie dans les microsomes hépatiques ont pour effet de faciliter l'élimination des substances médicamenteuses ou toxiques en augmentant leur hydrosolubilité.

Le plus souvent elles aboutissent à une inactivation des composés concernés ou en augmentant au contraire leur activité ou leur toxicité.

Il importe de décrire les principales réactions de biotransformations des sulfamides afin de mieux cerner les paramètres pouvant les modifier.

On distingue deux grands groupes de réactions.

- la dégradation (phase 1)
- la conjugaison (phase 2)

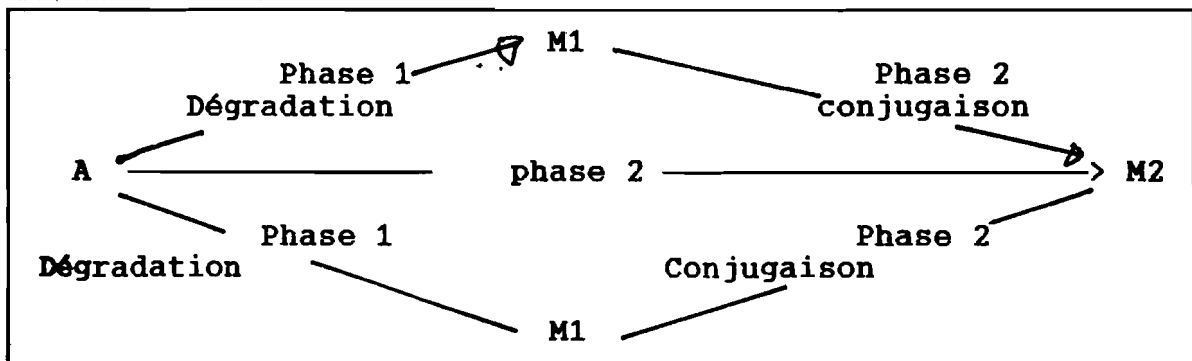


Figure 3 : Etape de transformation des médicaments dans l'organisme.

I-1-3-1 Réaction de dégradation

Ce sont principalement pour les sulfamides, les réactions d'oxydation et de réduction.

I-1-3-1-1 Les Oxydations

Ce sont les plus importantes et ont lieu dans les microsomes hépatiques . On distingue :

- Hydroxylations

C'est la fixation de groupement OH sur des chaînes linéaires ou des cycles aromatiques grâce à des hydroxylases microsomales.

- Oxydations

Elles aboutissent à la fixation d'une fonction oxygénée sur les atomes d'azote. Ces réactions aboutissent aux dérivées hydroxylées.

- Désalkylations Oxydatives

Elles détachent les radicaux alkyle (CH₃ souvent) des atomes d'oxygène ou d'azote aboutissant à des dérivées N-OR (=Nitrogène Ohme radical)

I-1-3-1-2 Les réductions

Beaucoup moins importantes, elles se font en anaérobiose principalement dans les microsomes hépatiques. Les fonctions nitrées sont réduites en amines correspondantes (Nitro-réduction).

I-1-3-2 Réactions de conjugaison

Les sulfamides ou plus souvent leurs métabolites formés au cours de la phase de dégradation se conjuguent, se lient avec certains constituants endogènes. Il s'agit par conséquent des réactions de synthèse.

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des réactions de conjugaison subit par les sulfamides :

- Leurs substrats habituels
- Leurs caractéristiques majeures.

Type de Conjugaison	Groupe ment conjugant	Forme activé	Substrats	Localisation principale	Importance	Espèces défi- cientes
Glucurono- conjugaison	Acide glucu- nonique CooH	UDPGA (uridi- ne Diphos- pho Glucu- ronic acid)	Fonction NH ₂	foie intestin peau	+++	chat (?) poissons
Acétylation	Acétyl.c.CH ₃	Acétyl CoA	- NH ₂ (Amines aro- matiques)	foie rein	++	chien
Méthylation	Méthyl-CH ₃	S.adéno- syl méthio- nine	- NH ₂ (acides aro- matiques)	foie	+	lapin

Tableau 2 : Principales réactions de conjugaison

I.1.3.2.1 La glucuronconjugaison

Elle consiste dans la conjugaison de composés exogènes à un dérivé de glucose, l'acide gluconique, préalablement activé sous forme d'uridine diphosphate (UDPGA). La réaction est catalysée par une glucuronotransférase.

I-1-3-2-2 L'acétylation

Elle permet la fixation des molécules d'acétate endogène apportées sous forme d'acétylcoenzyme A grâce à des transacétylases. La fonction carboxylique de l'acide acétique est impliquée dans l'amidification du groupement amine du sulfamide.

Cette réaction est la plus importante dans la conjugaison des sulfamides. Elle porte surtout sur l'azote en position 4 et se fait au niveau du foie. Le groupement acétyl CH_3CO se substitue à un atome d'hydrogène (H) du groupement amine (N_4).

Les produits d'acétylation métabolique en N_4 sont différents des dérivées sulfamidique obtenus par acétylation du groupement amidique ($\text{So}_2\text{NH-R}$) comme la sulfacétamide par exemple .

Le pourcentage d'acétylation des sulfamides varie chez les différents sujets en fonction des facteurs génétiques et de l'état fonctionnel du rein. Il y a une augmentation de l'acétylation chez les insuffisants rénaux.

I-1-3-2-3 La Méthylation :

Elle consiste dans la fixation de groupement méthyl apporté sous forme de S.adénosyl méthionine.

La conjugaison des sulfamides a des conséquences en général défavorables (20) à savoir :

- La fraction acétylée est souvent inactive sur le plan antibactérien.
- elle est éliminée plus rapidement et de ce fait le pourcentage urinaire de la fraction acétylée est plus fort que le pourcentage Sérique.
- Elle peut interférer par compétition dans la conjugaison de la bilirubine. Les sulfamides peuvent aussi provoquer des ictères nucléaires chez les nouveau-nés et les prématurés dont le système métabolique est immature. (surtout avec les sulfamides qui ont un taux élevé de glucuroconjugaison).

En conclusion à ces réactions de biotransformation, nous signalons que le degré de transformations métaboliques est très variable selon les sulfamides entre 10 et 60 p.100 avec les taux plasmatiques obtenus et avec les facteurs génétiques . En général plus le taux est élevé moins il y a acétylation . (20) Les réactions de biotransformation peuvent être influencées par un certain nombre de facteurs.

I-1-2-2 Facteurs influençant les biotransformations

L'importance des facteurs de variation de la biotransformation est aussi grande sur le plan fondamental que sur le plan des applications pratiques. On peut distinguer deux groupes de facteurs :

- Les facteurs intrinsèques : tenant à l'individu
- Les facteurs tenant aux substances administrées.

I-1-3-3-1 Les facteurs tenant à l'individu

Ils reconnaissent trois origines principales :

- Génétique
- Physiopathologique
- Ecologique

Les facteurs d'ordre génétique

- Espèce

Ces facteurs expliquent les différences de sensibilité aux substances médicamenteuses.

- Les voies et l'intensité de biotransformation : (réaction de conjugaison)
- Race et souche.

Le facteur racial explique les variations de sensibilité aux composés chimiques dues à des différences d'équipement enzymatique de biotransformation.

Suivant leur souche, les rats vont présenter un taux de glucuronoconjugaison fort ou faible.

Les variations individuelles

Au niveau de l'individu, on observe des différences sensibles de métabolisation d'origine génétique qui expliquent en partie les hyper ou hyposensibilités médicamenteuses.

Les facteurs d'ordre physiopathologique

- Sexe

D'une manière générale, les mâles semblent avoir pour la plupart des composés étudiés, un taux de biotransformation (surtout les oxydations) supérieur aux femelles. Cette différence serait liée aux hormones stéroïdiques(9).

- Age

Il est déterminant sur le métabolisme. Chez le fœtus et le nouveau-né il existe une immaturité des systèmes enzymatiques de biotransformation d'où une forte sensibilité aux substances chimiques.

Chez les sujets âgés, le ralentissement général du métabolisme retentit sur les biotransformations qui se trouvent déprimées.

- Etat physio-pathologique

La gestation entraîne une réduction de l'activité de certains systèmes de biotransformations hépatiques, notamment des glucuronoconjuguaisons. En revanche on observe une forte activité enzymatique au niveau du placenta.

Les insuffisances hépatiques (cirrhose, ictères hépatiques parasitisme) peuvent induire une sensibilité accrue aux substances exogènes par modification de capacités de biotransformation.

- Etat nutritionnel

Un régime alimentaire insuffisant ou carencé en protéines, acides aminés, vitamines... peut provoquer une baisse sensible de l'activité enzymatique.

* Les facteurs écologiques

Les conditions du milieu jouent un rôle non négligeable sur les biotransformations :

température, densité, de population, nature des litières, stress de nature diverse.

Des variations notables s'observent également en fonction du rythme nyctéméral, ce qui rend compte en partie des variations de sensibilité aux médicaments ou aux toxiques suivant l'horaire (chronopharmacologie, chronotoxicologie)

I 1-3-3-2 Les facteurs tenant aux substances médicamenteuses

Ce sont principalement en ce qui concerne les sulfamides

- la nature du produit
- la posologie
- la voie d'administration

* Nature du médicament:

Les substances lipophiles subissent le plus de transformations chimiques du fait que les biotransformations sont dominées par les réactions d'oxydation dues aux cytochromes P-450 qui siègent dans les membranes du réticulum endoplasmique dont l'accès suppose une bonne liposolubilité.

* Posologie

L'intensité du métabolisme est habituellement proportionnelle à la concentration du produit dans l'organisme. Mais en cas de surdosage, les capacités de biotransformation peuvent être dépassées et il s'en suit une toxicité

* Voie d'administration

Elle peut parfois exercer une influence prépondérante sur le métabolisme des médicaments. Certains sont dégradés dans le tube digestif, d'autres sont inactivés dans le foie par la circulation porte avant même de parvenir dans la circulation générale. C'est l'effet du 1er passage, ce qui fait que ces produits doivent être injectés.

I 1-4 Elimination

Au terme de leur cheminement dans l'organisme, les médicaments sont éliminés. Selon leur nature et celle de leurs métabolites, les voies d'élimination vont varier. En général, l'élimination des substances médicamenteuses se fait essentiellement par voie rénale et où par voie digestive, en particulier biliaire.

~~D'autres possibilités d'excrétion faisant intervenir des organes tels que le poumon, les glandes mammaires, l'intestin ou l'estomac existent mais leur importance est moindre en ce qui concerne les sulfamides.~~

I 1-4-1 Elimination rénale

Elle répond aux principes généraux de passage trans-membranaire :

- filtration glomerulaire
- réabsorption tubulaire
- sécrétion tubulaire

I 1-4-1-1 Filtration glomérulaire

Les substances médicamenteuses de poids moléculaire inférieur à 69000 daltons vont filtrer au niveau des glomérules à travers les nombreux pores membranaires des capillaires sanguins (33).

La forme liée (la taille est devenue plus grande) demeure dans le liquide circulant ce qui explique la durée d'action plus longue, des médicaments à forte fixation protéique (sulfadiméthoxine).

I 1-4-1-2 Réabsorption tubulaire

La réabsorption active est rare.

La réabsorption par diffusion passive est la plus fréquente. Elle diminue la clairance rénale (vitesse d'élimination du produit). Elle dépend des facteurs habituels qui conditionnent tout transport passif et principalement :

- * le gradient de concentration urine/plasma de la substance. Ce gradient favorise généralement la réabsorption du fait des mécanismes de concentration de l'urine. Une dilution de l'urine favorisera l'élimination, en diminuant le taux de réabsorption. D'où l'intérêt de faire boire les animaux lors d'une sulfamidothérapie.

- * La liposolubilité de la substance
Les molécules hydrophiles, ionisées ne sont pas réabsorbées et sont éliminées par l'urine d'où l'intérêt biologique des biotransformations qui augmentent l'hydrosolubilité des substances chimiques.
A l'inverse, les molécules lipophiles vont être réabsorbées.

- * Le pH de l'urine

Pour les électrolytes faibles, le pH de l'urine détermine le rapport forme ionisée/forme non ionisée liposoluble la seule diffusible.

Les acides faibles (sulfamides) subiront donc une réabsorption plus importante lorsque l'urine est à tendance acide (carnivore pH \approx 5,5-7) la forme non ionisée se trouvant favorisée.

Par ailleurs lors d'intoxication par ces composés, on aura intérêt à alcaliniser l'urine par administration IV de bicarbonate de Na (soluté isotonique à 14 0/00 afin d'augmenter la forme ionisée et de favoriser l'élimination.

I-4-1-3 Sécrétion Tubulaire.

Les cellules du tube contourné proximal sont capables d'excréter activement des substances dissoutes dans le plasma vers l'urine. Il existe deux systèmes de transfert actif :

L'un pour les substances acides, l'autre pour les substances basiques.

Les médicaments qui subissent une sécrétion active sont en général rapidement éliminés.

I-1-4-2 Elimination digestive

Se retrouve dans les matières fécales, d'une part, les substances non absorbées par la bile et, à un degré moindre, par les muqueuses et glandes digestives :

Salive, Estomac, Intestin.

I-1-4-2-1 Voie biliaire

L'élimination biliaire est un phénomène actif qui nécessite de l'énergie et qui intervient surtout lorsque les composés ont un PM supérieur à 300 et possèdent des groupements polaires.

Cependant, les composés excrétés par la bile peuvent subir une hydrolyse enzymatique sous l'action des bactéries digestives et régénérer les composés initiaux si ces derniers sont liposolubles, ils peuvent être résorbés à partir du tractus digestif et regagner le foie (C'est le cycle entéro-hépatique : figure 4).

Ce processus contribue à la persistance des médicaments dans l'organisme.

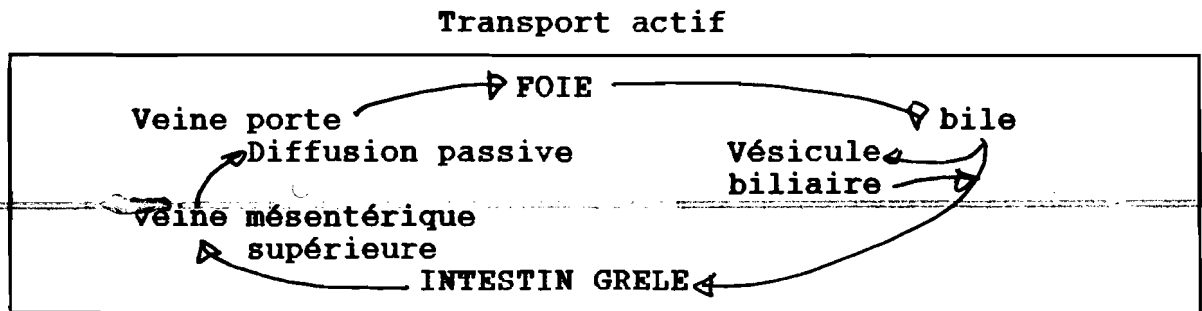


Figure 4 Cycle Entéro-hépatique.

Résorbé à partir du tractus digestif et regagner le foie, (c'est le cycle entéro-hépatique : figure 4). Ce processus contribue à la persistance des médicaments dans l'organisme.

D'autres voies d'élimination existent mais elles sont rarement observées avec les sulfamides antibactériens.

I-2 PARAMETRES ET MODELES PHARMACOCINETIQUES

I-2-1 Les paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques définissent les caractères cinétiques d'une substance d'un principe actif en dehors de toute forme pharmacocinétique. Ils caractérisent une molécule et non un médicament. Ces paramètres sont calculés à partir des courbes d'évolution des concentrations sanguines (plasmatiques) et non tissulaire en fonction du temps à cause de la difficulté voire l'impossibilité d'effectuer des dosages dans chaque tissu de l'organisme pour un même médicament. Cette courbe est un bon réfect des différents processus mis en jeu . (figure 5).

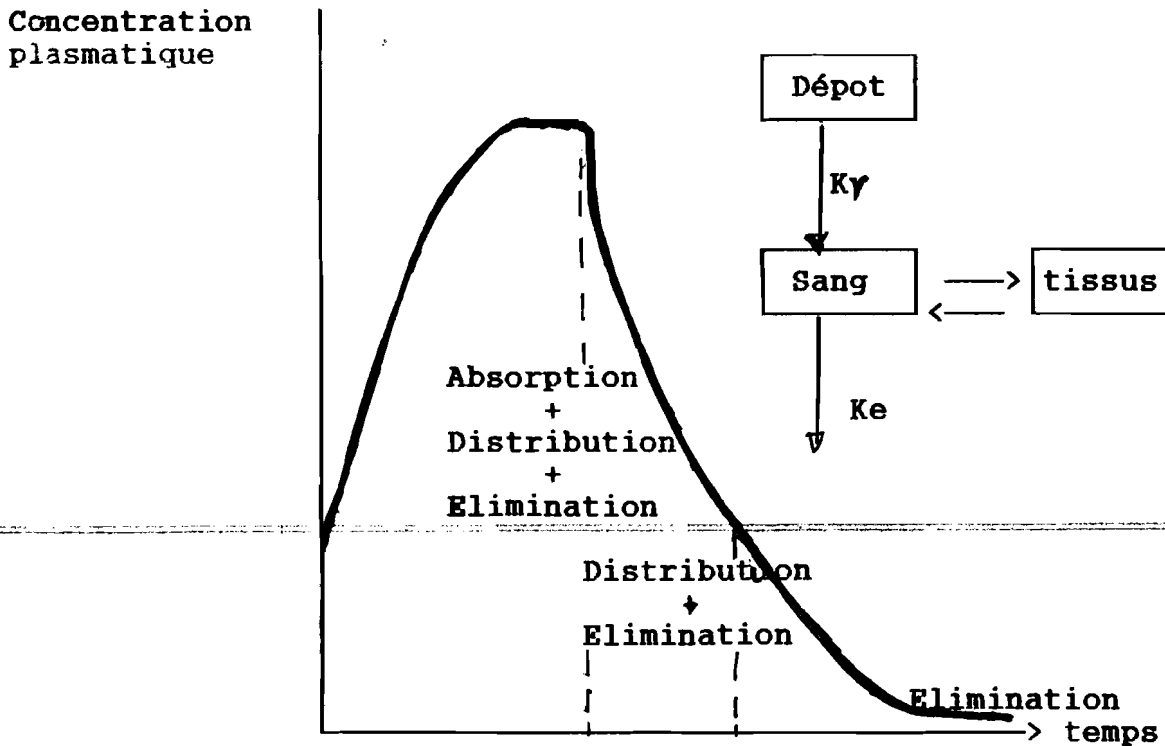


Figure 5 . Evolution des concentrations plasmatiques des substances médicamenteuses ou toxiques en fonction du temps après administration autre que la voie intraveineuse (IV).

Toute substance qui est administrée dans l'organisme subit :

- Dans un premier temps simultanément les quatre processus de la pharmacocinétique mais l'absorption domine sur les autres processus. Ainsi les concentrations plasmatiques augmentent jusqu'à un maximum. A ce moment le processus d'absorption est alors aussi important que les phénomènes qui concourent à la sortie du produit de l'organisme : Les biotransformations et l'élimination.

- Dans un second temps, un pseudo équilibre s'établit entre les concentrations plasmatiques et tissulaires. La distribution est achevée. Seuls persistent les processus de biotransformations et d'élimination.

Parmi ces paramètres, les plus utilisés dans la pratique sont :

- La demi-vie (T 1/2)
- Le volume de distribution (Vd)
- L'aire sous la courbe (AUC)
- Les paramètres de biodisponibilité. (F; Tmax, Cmax)

I-2-1-1 Demi-vie

C'est le temps après lequel, la concentration du médicament dans le plasma est réduite de moitié lorsqu'est réalisé l'équilibre de pseudodistribution. Bien que souvent mal compris, souvent mal calculé et d'un intérêt limité, le temps de demi-vie est à prendre en considération dans la détermination de la posologie et du rythme d'administration. Cette constante caractérise la vitesse d'élimination du médicament.

$$t_{1/2 E} = \frac{0,693}{K_e} \quad E1$$

$t_{1/2 E}$ = temps de demi-vie d'élimination
= temps de demi-vie plasmatique
= temps de demi-vie biologique
 K_e = constante apparente d'élimination.

La constante apparente d'élimination est inversement proportionnelle au temps de demi-vie. Donc elle est sujette aux mêmes variations que celui-ci.

I-2-1-2 Volume apparent de distribution

C'est le volume liquidien théorique qui serait nécessaire pour contenir la quantité du médicament présent dans l'organisme si ce médicament se répartissait de façon homogène à une concentration égale à la concentration plasmatique.

$$V_d = \frac{Q_0}{C_0} \quad E2$$

Q_0 = dose administrée
 C_0 = concentration plasmatique initiale du médicament à (to).

Il s'exprime en ml par kg de poids corporel de façon à pouvoir faire des comparaisons entre des animaux de poids différents.

En réalité, ce paramètre n'a aucune signification physiologique.

Un grand volume de distribution excédant le volume corporel indique une fixation tissulaire importante du médicament.

I-2-1-3 Notion de clairance

La clairance d'une substance représente le volume de sang (ou plasma) épuré de toute la substance par unité de temps (minute ou heure).

Ainsi une clairance plasmatique de 1 litre par heure signifie que par heure, un litre de plasma a été complètement épuré de toute la substance quelle que soit sa concentration plasmatique. La clairance est donc indépendante de la quantité de substance administrée ou présente dans la circulation générale.

$$Cl = Vd \times Ke$$

E3

Elle s'exprime en ml.min⁻¹ ou l.h⁻¹

Une variation de la clairance peut être due à l'évolution d'un des deux facteurs . Vd ou Ke.

Elle donne une indication sur l'intensité du processus d'élimination et sur l'importance relative des reins et du foie dans ces processus. On peut en effet distinguer trois clairances :

- La clairance plasmatique représente le volume total de plasma épuré de la substance médicamenteuse par unité de temps (minute ou heure) clB.
- La clairance rénale représente le volume de plasma épuré par les reins, de la substance médicamenteuse par unité de temps. (clR).
- La clairance métabolique représente le volume de plasma épuré par les organes de filtration autres que les reins principalement le foie, de la substance par unité de temps. (clH).
- Les clairances rénale et métabolique sont toujours inférieures à la clairance plasmatique. Elles indiquent l'importance relative de l'élimination rénale et / ou hépatique par rapport à l'élimination globale.

Il est à signaler que ces clairances peuvent varier chez des sujets ayant une activité métabolique modifiée. " sujets jeunes, âgés ou malades.

I-2-1-4 Surface sous la courbe

La surface définie sous la courbe d'évolution des concentrations en fonction du temps $[c] = f(t)$ est d'autant plus importante que la quantité du produit résorbée est élevée. Elle traduit par conséquent l'importance de la résorption du médicament. Cette surface appelée surface sous la courbe (ssc) (en Anglais Area Under the Curve AUC) peut se déterminer graphiquement ou mathématiquement par intégration d'expression de la concentration en fonction du temps.

Sa détermination permet de mesurer le volume apparent de distribution et dans un deuxième temps la biodisponibilité (conféré paragraphe I-2-1-5). Calcul de l'aire sous la courbe après ajustement de la courbe.

* Lors d'administration intraveineuse dans le système monocompartimental.

$$AUC = \frac{Co}{Ke}$$

E4

Co = Origine extrapolée

Ke = Constante d'élimination

Concentration pharmaceutique

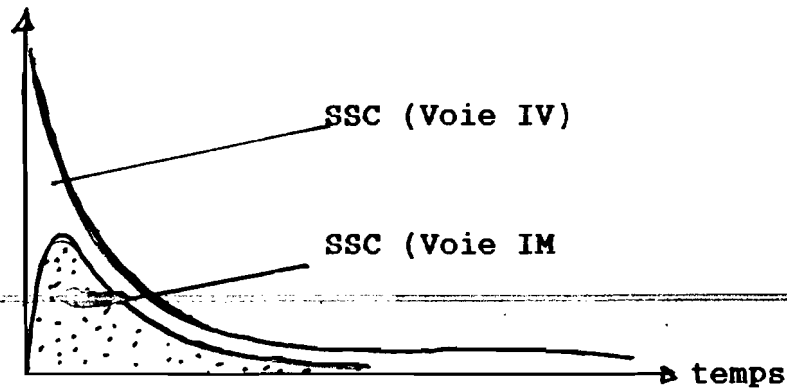


Figure 6 : Surface sous la courbe (AUC)

* Dans un modèle bi-compartimental après administration intraveineuse :

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

E5

* Dans le cas d'une administration intra-musculaire avec une phase d'élimination monophasique :

$$AUC = \frac{B}{\beta} - \frac{D}{\gamma}$$

E6

Si la phase d'élimination est biphasique :

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

E7

D = origine extrapolée de la phase de résorption.

γ = constante de résorption.

I-2-1-5 - Les paramètres de l'absorption : la biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament est définie par :

- la quantité du médicament qui parvient dans la circulation sanguine,
- la vitesse avec laquelle s'effectue la mise à la disposition du médicament.

La biodisponibilité est totale et immédiate pour une administration intraveineuse, le produit étant directement et totalement déversé dans le sang.

- . On définit la biodisponibilité absolue qui désigne la fraction du médicament qui après résorption atteint la circulation générale.
Elle est donnée par l'équation :

$$F = \frac{\text{AUC (non IV)} \cdot \text{Dose (IV)}}{\text{AUC (IV)} \cdot \text{Dose (non IV)}} \quad \text{E8}$$

Po/o = biodisponibilité comprise entre 0 et 100

AUC = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques

IV = intraveineuse.

~~Elle n'est applicable que si le médicament a une cinétique linéaire (IV). Elle est généralement inférieure à 100 et des ajustements de posologie peuvent être rendus nécessaires pour tenir compte du caractère incomplet de la résorption.~~

. La biodisponibilité relative est obtenue en comparant deux formulations par la même voie extravasculaire ou en comparant deux voies d'administration pour la même formulation. C'est sur la base de cette information que l'on pourra sélectionner la meilleure voie d'administration.

La biodisponibilité relative est donnée par l'équation suivante :

$$FR = \frac{\text{AUCA}}{\text{AUCB}} \text{ ou } \frac{\text{AUCB}}{\text{AUCA}} \quad \text{E9}$$

FR % = biodisponibilité relative

AUCA = Aire sous la courbe de la forme pharmaceutique A

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

Le second paramètre de la biodisponibilité est la vitesse d'absorption. Elle est évaluée par plusieurs paramètres dont les plus utilisés sont :

- le temps de demie-absorption qui correspond au temps nécessaire pour que la moitié du médicament soit absorbée,
- le temps moyen de résidence (Mean Residence Time(MRT) correspond au temps moyen probable pendant lequel chacune des molécules du médicament est susceptible de persister dans l'organisme. Il repose sur une notion de probabilité statistique de persistance du produit dans l'organisme et fait totale abstraction de toute notion de compartiment biologique.

En pratique, pour déterminer la biodisponibilité, on calcule trois paramètres (figure 7)

- . le T_{max} qui est le temps qui sépare l'administration du médicament du pic de concentration sérique ou concentration maximale : . le C_{max}
- . l'AUC qui est l'aire sous la courbe

Concentration
plasmatique (c)

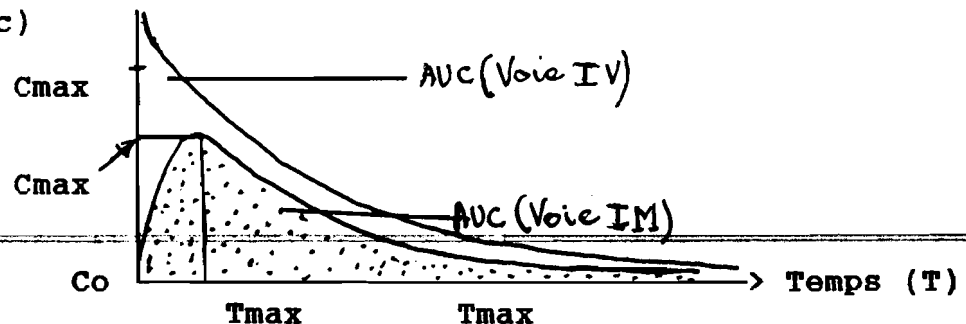


Figure 7 : Surface sous la courbe d'un principe actif après administration par deux voies IV et IM.

La courbe des concentrations plasmatiques peut être influencée non seulement par l'absorption mais aussi par la distribution et l'élimination.

En particulier, l'effet du 1er passage et l'existence d'un cycle entero-hépatique éventuel complique l'interprétation de résultats.

Finalement, on est amené à définir trois types de substances :

- la molécule initiale est seule active,
- la molécule initiale et un ou plusieurs de ses métabolites sont actifs,
- la molécule initiale est inactive. Seuls, les métabolites sont actifs, ce sont des prodrogues.

Dans ces deux derniers cas, on doit estimer la biodisponibilité de chacun des métabolites pour avoir la biodisponibilité totale du produit initial.

Au terme de cette étude sur les paramètres pharmacocinétiques, signalons que la conséquence pratique majeure qui en découle est l'élaboration d'un schéma posologique adéquat et lors d'administration réitérée, du rythme d'administration.

I.2.1.6. Etablissement des posologies

L'aide à la décision posologique est donc l'un des objectifs majeurs de la pharmacocinétique. Pour établir la posologie, il est fondamental de recourir à des posologies d'administration qui assurent des concentrations thérapeutiques efficaces mais qui demeurent inférieures aux concentrations toxiques (figure 8). Une bonne posologie sera celle qui maintient les concentrations.

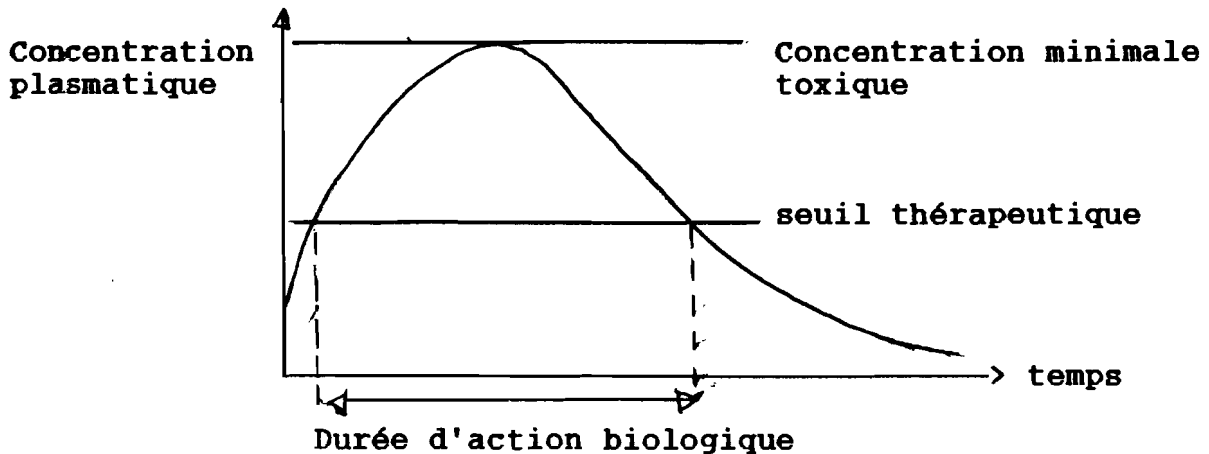


Figure 8 : Seuil des concentrations thérapeutiques et toxiques.
efficaces pendant un temps approprié au niveau du site d'infection.

Cependant la variabilité individuelle des paramètres pharmacocinétiques peut nécessiter leur détermination pour chaque sujet. Le thérapeute va chercher à établir une posologie adaptée à chaque patient de façon à maintenir les concentrations plasmatiques dans la fourchette thérapeutique. Pour cela, l'expérimentateur observera les taux sanguins et adaptera la posologie en fonction de cette réponse.

Plusieurs étapes sont mises en oeuvre pour établir un schéma posologique :

- 1 - Détermination de l'intervalle thérapeutique. Il s'agit de préciser les concentrations minimale (C_{min}) et maximale (C_{max}).

- 2 - Etablissement des paramètres pharmacocinétiques du médicament après une dose unique. Les plus utilisés sont : le volume de distribution (Vd), la biodisponibilité (F) et les constantes de temps.
- 3 - Evaluation de l'intervalle maximale de temps entre deux administrations permettant de se maintenir dans l'intervalle thérapeutique choisi.

$$C_{min} = C_{max} \cdot e^{-k_e \cdot t_{max}} \quad E10 (2)$$

- 4 - Calcul de la dose d'entretien maximale (DE max) pouvant être administrée et répondant aux conditions précédemment définies (en tenant compte des variations individuelles).

$$C_{mi} = \frac{\text{Dose efficace}}{Vd(e^{k_e \cdot t} - 1)} \quad \text{====>} \quad \text{Dose} = C_{min} \cdot Vd(e^{k_e \cdot t} - 1) \quad E11$$

Souvent, il existe des variations individuelles qui vont conduire à établir une posologie adaptée à chaque patient de façon à maintenir les concentrations pharmaceutiques dans la fourchette thérapeutique.

I.2.2 Modèles d'étude pharmacocinétique

La modélisation en pharmacocinétique a pour but essentiel de représenter par des expressions mathématiques simples de manière aussi fidèle que possible les phénomènes biologiques observés.

L'intérêt de cette modélisation mathématique est de simuler des cas de figure différents de ce qui a été expérimenté tels que l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps à plusieurs posologies.

Ces modèles reposent fondamentalement sur la notion de compartiment biologique qui est un volume théorique de l'organisme, sans aucun support anatomique dans lequel la substance médicamenteuse se répartit à tout instant de manière homogène.

On assimile ainsi l'organisme à un ou plusieurs compartiments pour chacun desquels on détermine un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques.

I.2.2.1 Modèle monocompartimental

C'est le plus simple. Il assimile l'organisme à un territoire unique, cinétiquement homogène. Ce modèle est particulièrement adapté à l'analyse pharmacocinétique des médicaments à élimination rapide.

Selon la voie d'administration, les cas de figure vont varier mais le modèle le plus simple est celui obtenu en administrant le produit par la voie intraveineuse.

En effet, lors d'administration intraveineuse, le phénomène d'absorption est absent. Ce modèle est représenté de la façon suivante :

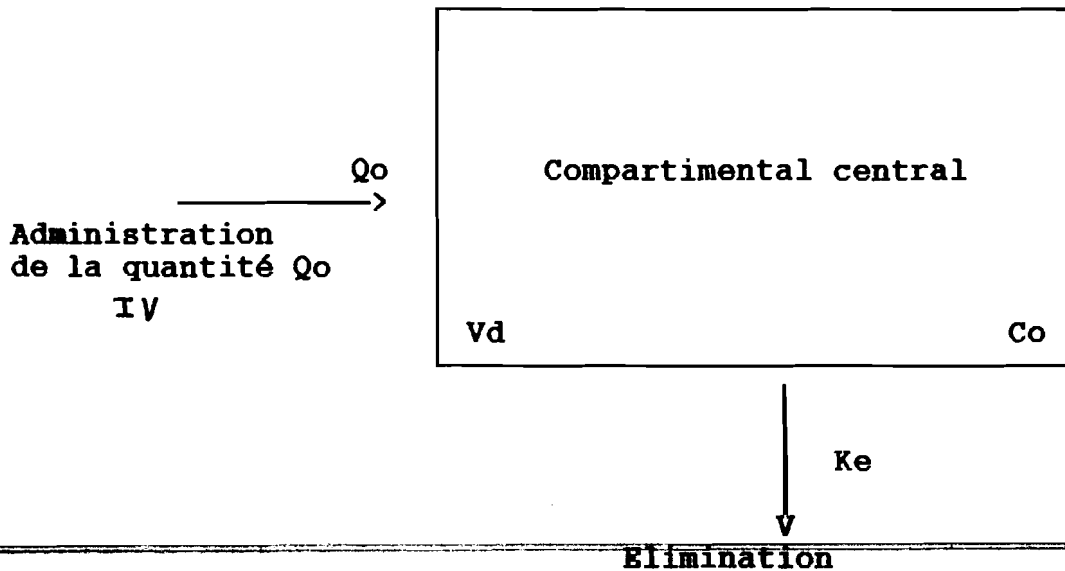


Figure 9 : Représentation pharmacocinétique du modèle à un compartiment

La quantité Q_0 est donc directement introduite dans le compartiment central (sang) de volume V_d .

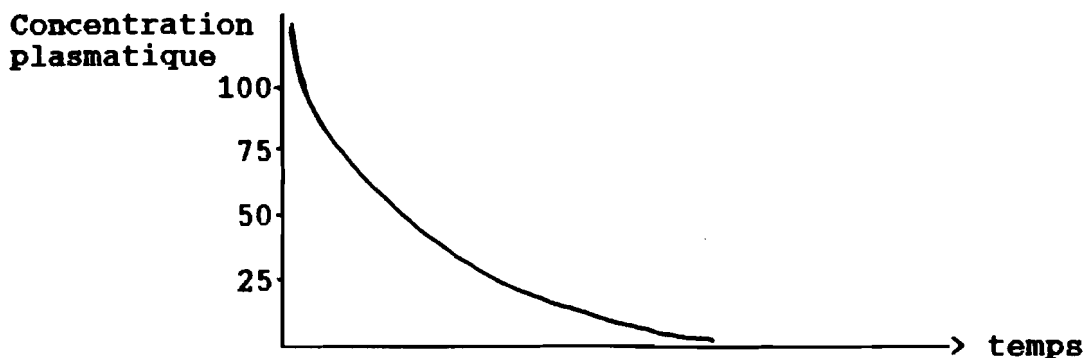


Figure 10 : Evolution des concentrations plasmatiques monocompartimental après administration IV (coordonnées cartésiennes).

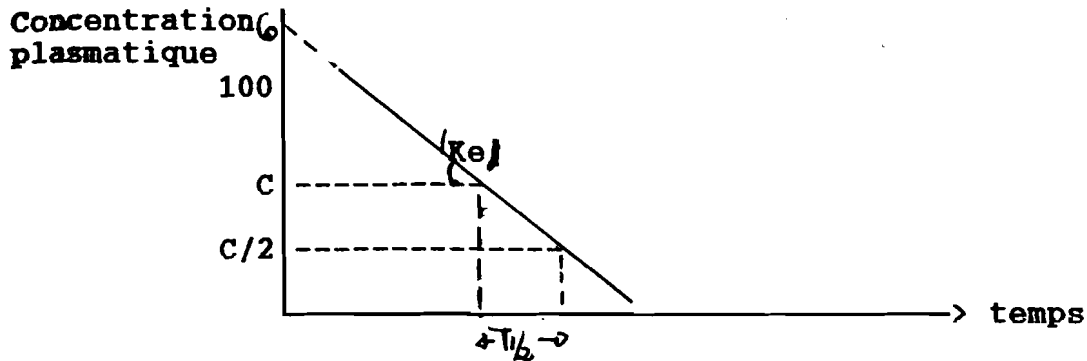


Figure 11 : Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans un modèle à un compartiment après administration IV (coordonnées semi logarithmiques.

Les paramètres pharmacocinétiques dans ce modèle sont données par les équations suivantes :

$$\frac{dc}{dt} = -ke.C$$

C = concentration plasmatique

$$c = Co.e^{-ket} \quad \text{E12}$$

Co = concentration initiale

$$Vd = \frac{Qo}{Co} \quad \text{E13}$$

Vd = Volume de distribution

Qo = quantité administrée

$$\frac{Co}{2} = Co.e^{-ket} \implies 1/2 = e^{-ket} \quad Ke = \text{constante d'élimination}$$

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{ke} \quad \text{E 14}$$

$$(0,693 = \log 2)$$

Le modèle à un compartiment est dans la réalité assez rare bien que souvent employé pour sa simplicité. On peut l'adopter à plusieurs médicaments mais avec beaucoup d'imprécision. C'est pourquoi la pharmacocinétique a recours à des modèles plus complexes.

I.2.2.2 Modèle bicompartimental

L'organisme est assimilé à 2 compartiments : un compartiment central et un compartiment périphérique.

Le médicament se répartit entre les deux compartiments. Les échanges s'effectuent du compartiment central(1) vers le compartiment périphérique(2) avec une constante de vitesse K_{1-2} et en sens inverse avec une constante K_{2-1} . Ce modèle est représenté de la façon suivante :

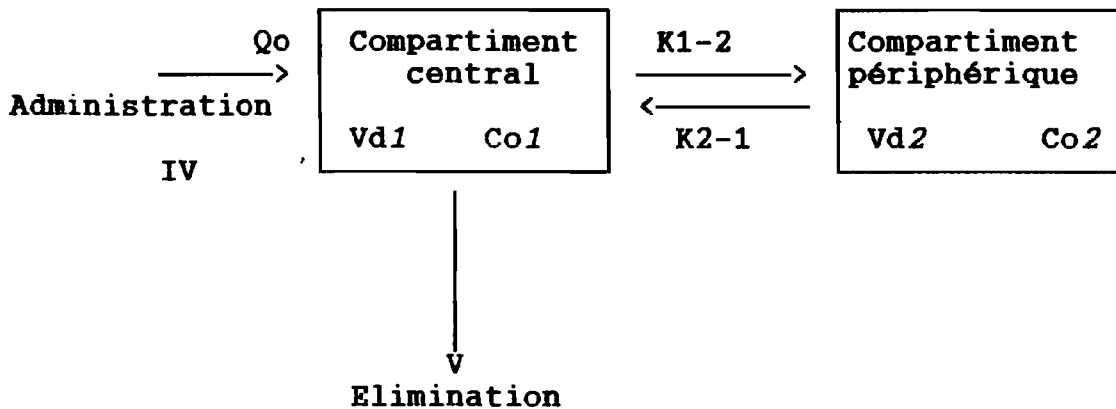


Figure 12. Représentation pharmacocinétique du modèle à deux compartiments.

La figure 12 traduit l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans ce modèle après une administration intra-veineuse en coordonnées semi-logarithmiques.

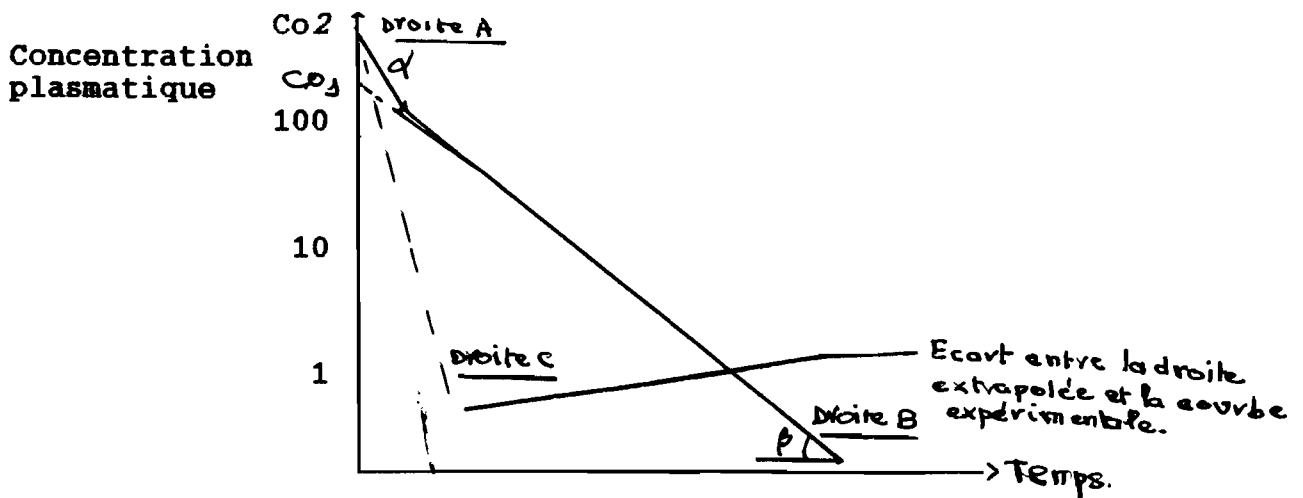


Figure 13 : Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans un modèle à deux compartiments après administration IV (Coordonnées semi-logarithmiques)

La modélisation mathématique conduit à une expression biexponentielle de type

$$C = CoA \cdot e^{-\alpha t} + CoB \cdot e^{-\beta t} \quad E15$$

Chaque compartiment se caractérise par un volume de distribution VdA et VdB ainsi que par une demi-vie. $T1/21$ et $T1/22$

Les constantes α et β sont des constantes de vitesse d'élimination hybrides.

I.2.2.3 Modèles multicompartimentaux

Ces modèles qui assimilent l'organisme à plusieurs compartiments dont un compartiment central et plusieurs compartiments périphériques, sont très complexes à traiter et apportent en règle générale des informations complémentaires mineures.

La représentation en échelle semi-logarithmique de l'évolution des concentrations en fonction du temps fait apparaître autant de segments linéaires qu'il y a de compartiment (cf figure 13).

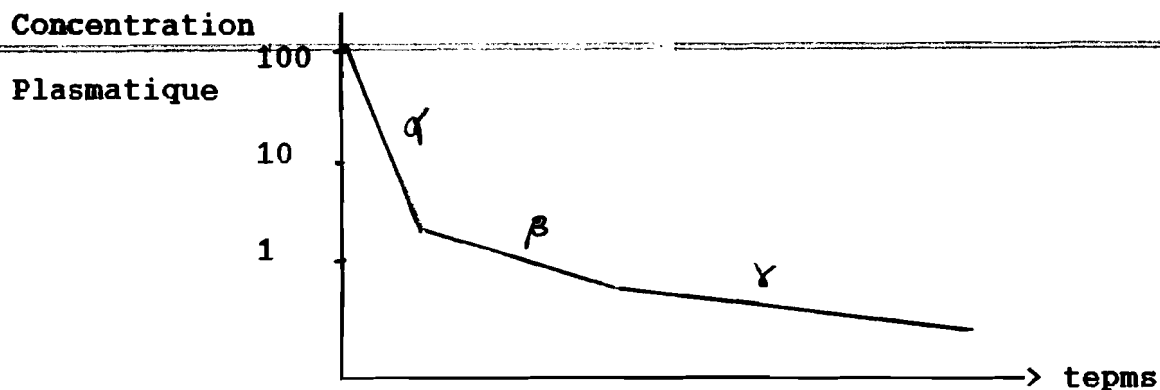


Figure 14 : Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans un modèle à trois compartiments après administration IV (Coordonnées semi-logarithmiques) (32).

Le parcours et le sort de tous les médicaments dans l'organisme peuvent donc être décrit grâce à cette nouvelle discipline qu'est la pharmacocinétique. Elle trouvera dans la suite de cette étude bibliographique, une application avec une sulfonamide antibactérienne : la SULFADIMETHOXINE.

CHAPITRE II - LA SULLFADIMETHOXINE (SDMX)

INTRODUCTION

La sulfadiméthoxine est une sulfonamide anti-bactérienne. C'est un ensemble de composés organiques de synthèse doués de propriétés bactériostatique à large spectre.

La mise au point en 1935 des sulfonamides a marqué une date très importante pour la thérapeutique anti-infectieuse.

. En effet en 1904, EHRLICH travaillant sur les colorants azoïques émet l'hypothèse que l'action anti-septique des colorants est liée à leur propriété tinctoriale (n'agit que ce qui se fixe).

. En 1932, KLARER et MIEITSCH préparent un colorant rouge la sulfmidochrysoïdine (PRONTOSIL.N.D).

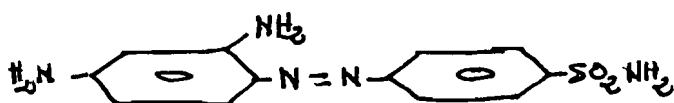


Figure 15 : Structure de la sulfamido-chrysoïdine (PRONTOSIL.N.D)

. En 1935, un médecin allemand DOMAEK montra que la sulfamido-chrysoïdine guérissait la source infectée par un streptocoque. A la suite de cette constatation, le PRONTOSIL.N.D fut utilisé en thérapeutique ainsi qu'un dérivé soluble synthétisé en 1936 (RUBIAZOL.N.D).

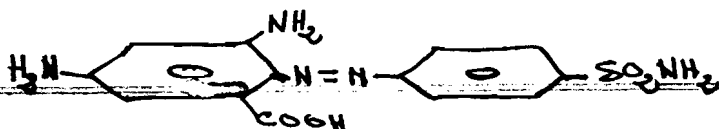


figure 16 : Structure de la sulfachry-oïdine : ROBIAZOL.N.D

Cette même année, l'application en fut faite avec succès chez les femmes atteintes de fièvre puerpérale.

. En 1987, à l'Institut Pasteur en FRANCE, grâce à des travaux de TREFOUEL, NITTI et BOVET, la fraction responsable de l'action anti-microbienne dans la molécule de la sulfamidochrysoïdine a été déterminée : c'est le paraminobenzène sulfamide ou sulfanilamide ou 1162 F qui est à la base de tous les sulfamides actuels.

Ce composé est obtenu in vivo à partir du PRONTOSIL N.D. par réduction enzymatique avec rupture de la liaison azoïque qui réunit les deux noyaux benzéniques.

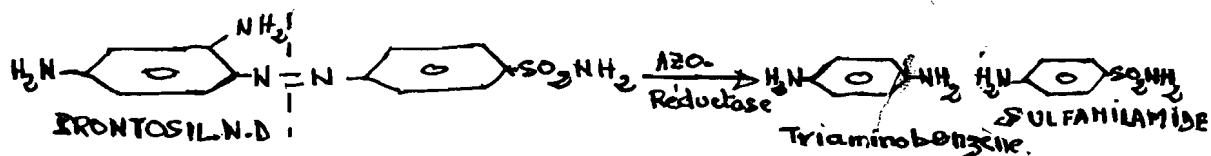


Figure : 17 Réduction in vivo de la sulfamidochrysoïdine

La sulfanilamide est le sulfamide le plus simple structuralement, incolore, actif in vivo et in vitro. Elle fut rapidement utilisée en thérapeutique anti-infectieuse (SEPTOPLIX N.D).

. En 1940, WOODS et FIELDS précisent le mécanisme d'action anti-bactérienne des sulfamides et ils remarquent que ce mécanisme repose sur une analogie structurale avec un précurseur indispensable aux bactéries : l'acide para-amino benzoïque.

Après une certaine éclipse due à l'avènement des antibiotiques, les sulfamides ont connu un regain en raison notamment des améliorations apportées à leurs propriétés physico-chimiques pharmacocinétiques, à leur activité anti-bactérienne et à leur tolérance : meilleure solubilité en milie urinaire, création des sulfamides : retard, intestinaux ... et plus récemment avec le triméthoprime qui, associé aux sulfamides donne une synergie qui a accru considérablement leur efficacité et leur spectre d'activité.

Parmi les multiples dérivés synthétisés, nous avons la sulfadiméthoxine qui est un sulfamide retard d'action générale dont nous envisageons d'étudier la pharmacie chimique et la biologie.

II.1 - PHARMACIE CHIMIQUE

II.1.1. Structure

La structure de tous les sulfamides dérive par substitution de celle de la sulfanilamide.

Ils sont caractérisés par un noyau benzène qui porte deux fonctions azotées en para -une fonction sulfonamide en position 1

- une fonction amine en position 4.

Ces deux fonctions sont diversement substituées.

La formule générale des sulfamides est la suivante :

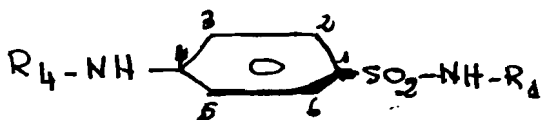


Figure 18 Noyau benzène porteur de deux fonction azotées en para

La sulfadiméthoxine est un dérivé sulfamido substitué où R₄ = H et R₁ est le 2,4 - diméthoxy-4 pyrimidine.

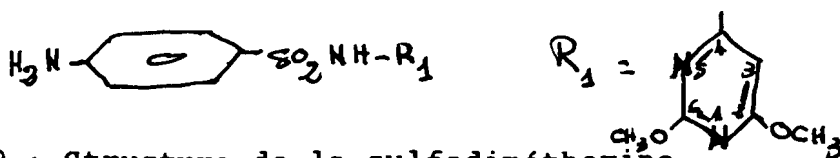


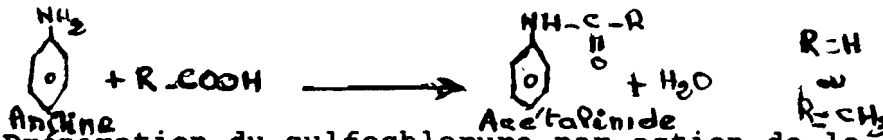
Figure 19 : Structure de la sulfadiméthoxine

La sulfadiméthoxine est donc une 2,6 diméthoxy-4 (p aminobenzène sulfonamido) pyrimidine.

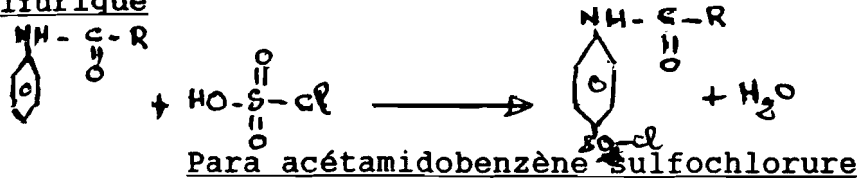
II.1.1.2 Principes de préparation

La préparation industrielle des sulfamides anti-bactériens se réalise généralement à partir de l'aniline suivant quatre phases (9)

- Protection de la fonction aminée par acétylation

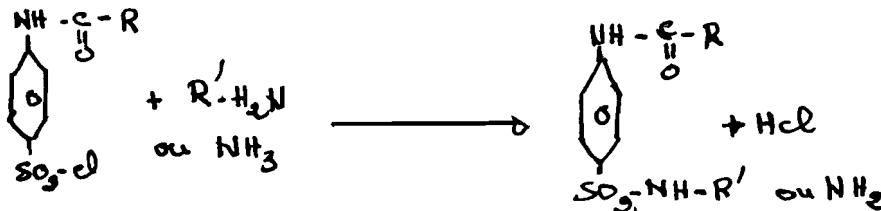


- Préparation du sulfochlorure par action de la chlorhydrique sulfurique

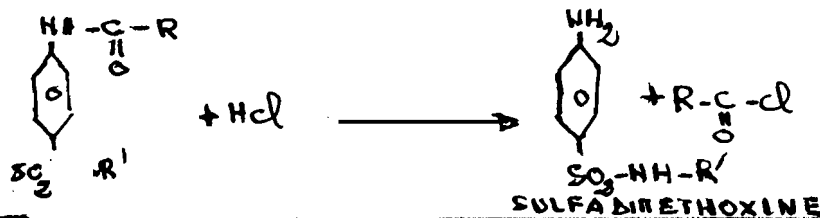


Le para acéti-dobenzène sulfochlorure constitue le produit de base pour l'obtention de nombreux sulfamides.

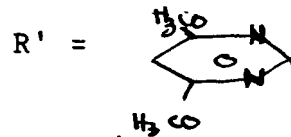
- Condensation avec une amine ou l'ammoniaque



- Libération de la fonction amine par hydrolyse acide



La synthèse et la fixation de R' hétérogène permet d'obtenir la sulfadiméthoxine avec



2,4 - diméthoxy-4 pyrimidine

Ainsi la structure de la sulfadiméthoxine est la suivante :

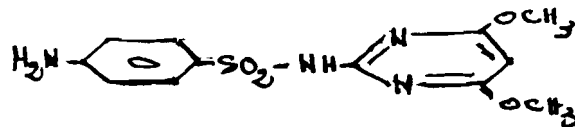


Figure 20 Structure de la sulfadiméthoxine (SDMX)

Il existe d'autres procédés de préparation notamment celui qui fait appel à l'urée. Cette synthèse est facile et peu coûteuse ce qui explique le faible coût de revient des sulfamides antibactériens et la synthèse d'un grand nombre de dérivés.

II.1.2. Propriétés physiques et chimiques

II.1.2.1. Propriétés physiques

- Aspect

Comme tous les sulfamides, la sulfadiméthoxine est une poudre blanche cristalline, inodore, de saveur amère. Son poids moléculaire est de 310 ($C_{12}H_{14}O_4N_4S$).

- Point de fusion

Il est propre à chaque dérivé de sulfamide. Celui de la sulfadiméthoxine est de : 201-203°.

- Solubilité

Les sulfamides ont une solubilité variable selon les dérivés.

L'hydrosolubilité par contre est essentielle pour le passage du produit à travers les membranes cellulaires.

La forme ionisée est hydrosoluble et est responsable de l'action chimiothérapique.

La forme moléculaire est liposoluble et diffuse à travers les membranes.

Les sulfamides retard dont la sulfadiméthoxine sont pratiquement insolubles dans l'eau en milieu neutre. Ils sont par contre solubles dans les solutions aqueuses acides ou basiques.

La sulfadiméthoxine est soluble dans une solution aqueuse sodique. Ceci est mis à profit dans la préparation des formes injectables.

sa liposolubilité est importante : 78,7 (23).

- Spectre UV

En solution alcoolique, les sulfamides présentent un spectre d'absorption dérivant de celui du benzène, modifié spécifiquement par le groupement R1 qui influence la délocalisation des électrons du cycle. Ces spectres présentent de nombreuses bandes d'absorption et sont utilisées dans le cadre des identifications de la pharmacopée.

La sulfadiméthoxine présente une absorption maximale à 270 nm.

II.1.2.2. Propriétés chimiques

Les sulfamides sont amphotères. Par leur regroupement amine, ils ont un caractère basique. Le groupement sulfonamide leur confère un caractère acide.

La majorité des sulfamides se comporte dans l'organisme comme des acides faibles ayant en solution aqueuse, une constante de dissociation ionique dont le logarithme se situe entre 5 et 10 (pKa). La sulfadiméthoxine a un pKa égal à 6,1. Plus le pKa est bas, plus accéléré est l'élimination d'un sulfamide.

En fonction du pH, il existe en solution sous deux formes :

- anions,
- molécules neutres non dissociées.

Si le pH est élevé, la fonction ionisée est élevée.

Si le pH est bas, la fraction non ionisée est élevée.

II.2. Etude biologique

II.2.1. Pharmacocinétique

II.2.1.1. Absorption

L'absorption digestive des sulfamides exprimée par la constante d'invasion (K_1) est en relation avec leur constante de dissociation ionique (pK_a), elle même en relation avec le pH du milieu biologique où se passe l'absorption :

- muqueuse gastro-intestinale si l'administration est orale
- sang si l'administration est intraveineuse
- muscle si l'administration est intramusculaire.
- Par voie rectale, l'absorption est réduite (15-30 %) est irrégulière.
- En aérosols, l'absorption est relativement réduite.
- En application locale sur la peau ou la muqueuse, elle est réduite mais l'addition de l'urée peut accroître la solubilisation et l'absorption locale.
- En intra-musculaire, l'absorption est immédiate et totale.

Les voies d'administration sont choisies en fonction de la nature de la solution de la sulfadiméthoxine, des espèces animales, et des résultats attendus.

Ainsi pour les solutions salines de sulfadiméthoxine on utilise souvent :

- la voie intra-musculaire, l'intra-veineuse lente ou l'intra-péritonéale chez les bovins, ovins, caprins, porcins et chiens,
- l'intra-veineuse lente chez les équins,
- la voie orale chez les lapins et les volailles.

La voie intra-veineuse supprime la phase d'absorption et est à conseiller car moins irritante.

II.2.1.2 Distribution

Après absorption, la Sulfadiméthoxine passe dans le sang et va ensuite diffuser vers les différents tissus de l'organisme sous sa forme libre non ionisée.

- Le taux sanguin

Il dépend de :

- l'absorption du produit,
- du rythme d'élimination et d'inactivation métabolique
- de la diffusion tissulaire.

Le quotient de diffusion (concentration tissulaire/ concentration sérique) est en rapport avec le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques. L'interprétation correcte du taux sanguin doit tenir compte de la fraction de la sulfadiméthoxine.

Le degré de liaison de la sulfadiméthoxine sur les protéines plasmatiques est de 85-95 %.

Ce pourcentage de liaison correspond à une sulfadémie plasmatique de 10mg/ml (d'après STRULLER)

Il y a relation inverse entre le pourcentage de fixation sur les protéines plasmatiques et la concentration atteinte dans le liquide céphalo-rachidien, celui-ci étant dénué d'albumine.

En cas de Méningites, (présence d'albumine) la fraction active diffusée est plus élevée.

En somme, par leur fixation aux protéines plasmatiques, les sulfamides peuvent fonctionner comme haptènes (antigènes incomplets) et peuvent devenir de véritables antigènes.

- Diffusion tissulaire

Elle est bonne, en relation avec les taux d'albumine des différents humeurs et tissus.

Seule la fraction libre, non liée va diffuser.

Les sulfamides-retard ont une diffusion tissulaire particulièrement élevée mais du fait de l'importance de leur fixation aux protéines plasmatiques, leur diffusion dans le liquide céphalo-rachidien pourra être inférieure à celle des sulfamides classiques comme la sulfadimidine.

La sulfadiméthoxine traverse bien le placenta et les cavités et diffuse bien dans l'humeur aqueuse.

Les concentrations tissulaires restent du même que les concentrations sanguines et la répartition s'effectue surtout sur les organes irrigués comme le poumon, le foie, les reins.

II.2.1.3. Biotransformation

Les sulfamides subissent dans l'organisme une transformation métabolique de degré variant entre 10 et 60 % avec les taux plasmatiques obtenus et avec les facteurs génétiques.

Plusieurs travaux effectués sur les différentes espèces animales et sur l'homme montrent que les différents types de réactions subies par la sulfadiméthoxine et leur importance dépendent de l'espèce, de la voie d'administration et de la dose administrée.

La sulfadiméthoxine subit en général au cours du métabolisme un O.déaskylation, N4 acétylation, N1 glucuronidation.

Quelle que soit l'espèce animale, la réaction d'acétylation existe toujours.

Les travaux de SHIMODA sur le porc, de VREE sur l'homme, de IMAMURA sur les lapins, de KLEINOW sur la truie et de ATEF sur les caprins ont montré que l'acétylation est la plus importante réaction subie par la sulfadiméthoxine dans l'organisme et que le N4 acétyl sulfadiméthoxine (N4ACSDMX) constitue le métabolite majeur de la sulfadiméthoxine.

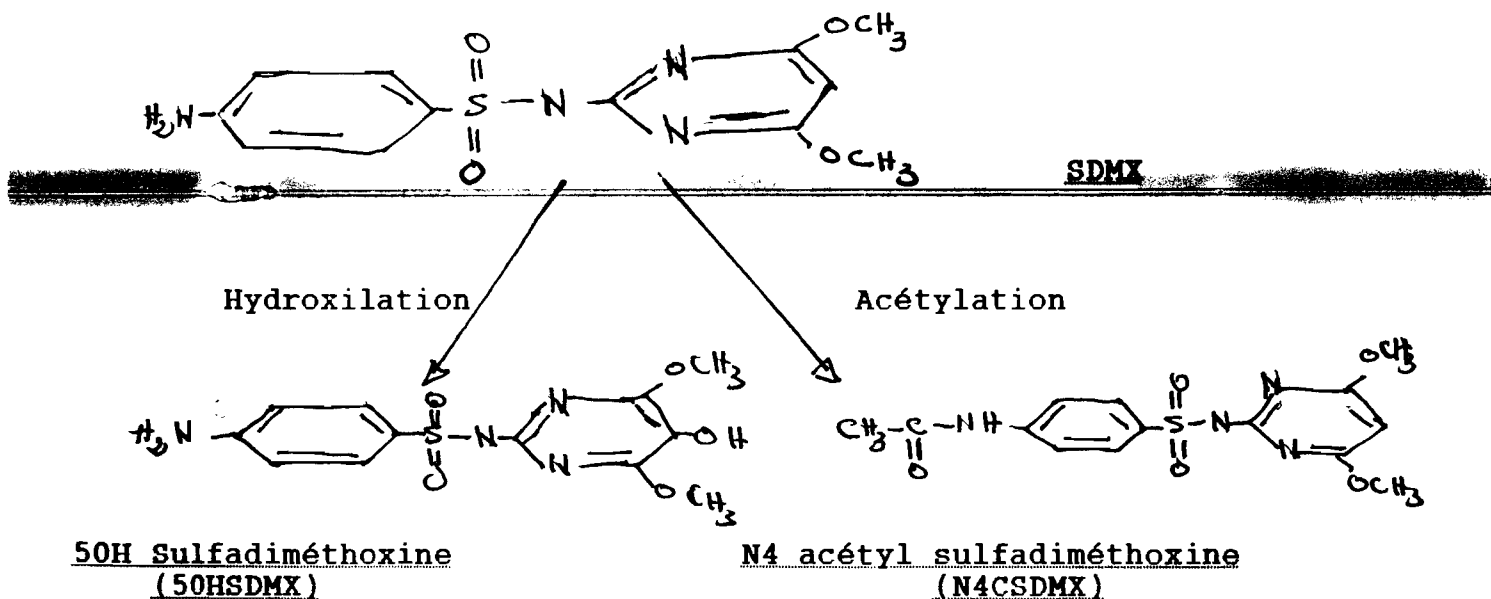


Figure 21 Structures moléculaires de la SDMX, son 50 H-4,6 diméthoxy pyrimide (5 OH), son N4 acétyl métabolite (N4 SDMX) (39)

- En dehors de l'acétylation et de l'hydroxylation (chien) une autre fraction peut être conjuguée en N1 avec l'acide glucuronique.

II.2.1.4 Elimination

L'élimination de la sulfadiméthoxine est essentiellement urinaire (80 %). Elle est une fonction exponentielle du temps. (Se fait à une vitesse constante).

Elle se fait en partie sous forme inaltérée, et en partie sous forme de métabolites : chez les bovins pour 70 à 90 % sous forme acétylée, chez le chien sous forme hydroxylée.

Le temps d'élimination 50 % de la DSMX d'après STRULLER est de 40 heures chez l'homme. L'élimination rénale est accélérée par l'augmentation de la diurèse et l'alcalinisation des urines.

Elle subit le rythme circadien (élimination nocturne plus ralentie par rapport à l'élimination diurne. La sulfadiméthoxine est aussi éliminée par la bile.

II.2.2 Mécanisme d'action de la sulfadiméthoxine :

Activité anti-microbienne

La sulfadiméthoxine est une substance bactériostatique qui agit sur les bactéries dans leur phase active de multiplication.

Avant l'apparition de l'action bactériostatique, il existe une phase de latence qui correspond à la période nécessaire pour une multiplication suffisante des bactéries et de leur réserve en acide para-amino-benzoïque) (APAD). Ce n'est qu'à ce moment que la sulfadiméthoxine peut exercer son action bactériostatique.

Ce temps de latence varie de quelques heures (germes à multiplication rapide) à quelques semaines (germes à multiplication lente).

L'action bactériostatique de la sulfadiméthoxine est due à sa capacité de se substituer à l'APAD précurseur de l'acide folique, métabolite essentiel de la multiplication des bactéries.

Par cette substitution, les systèmes enzymatiques bactériens (dihydrofolate synthétase) qui utilisent l'APAD pour la synthèse de l'acide folique sont bloqués et la multiplication bactérienne est inhibée.

La sulfadiméthoxine est donc un anti-métabolite. Elle pénètre dans les cellules bactériennes sous forme non ionisée et inhibe la synthèse de l'acide folique. La compétition entre l'APAD et les sulfamides a été suggérée par la similitude de leur structure.



Figure 22 : A P A D

SULFONAMIDE

Les germes sulfamido-résistants acquièrent la capacité de synthétiser l'APAD et l'acide folique dont ils ont besoin ou bien ils s'adaptent à se passer de ces métabolites.

D'où il a été créé pour vaincre ces résistances naturelles ou acquises une association avec d'autres antagonistes de la synthèse de l'acide folique agissant à une étape ultérieure (hydrogénation de l'acide dihydrofolique).

C'est le cas avec les diaminopyrimidines dont le THRIMETHOPRIME.

Le spectre d'activité est très large.

Elle agit sur :

- les bactéries : cocci à Gram + et Gram bacilles à Gram +
- les champignons
- les protozoaires

Le tableau suivant indique quelques bactéries inhibées par la sulfadiméthoxine avec la valeur de la concentration minimale inhibitive pour chaque germe.

Germes	MIC (mcg/ml)
E Coli	8
Salmonella	4
Streptococci	32
Klebsoemma	16
Pasteurella	8
Proteus	8
Nocardia	5
Staphylococcus aureus	4
Haemophilus	50
Bordetella	50

II.2.3 Toxicité et Effets Secondaires des Sulfamides

II.2.2.3 Manifestations

Les accidents toxiques semblent assez rares en Médecine Vétérinaire mais plus fréquents en Médecine Humaine surtout lors de traitements prolongés.

- Signalons néanmoins que les sulfamides sont après les pénicillines, les médicaments les plus allergisants.

Il existe :

- . une tolérance locale due au pH fortement alcalin (10-11) de certaines formulations de SDMX qui peut provoquer chez les animaux au point d'injection :

- IM des douleurs des nodules inflammatoires voire la nécrose,
- IV des phlébites et quelquefois l'eczéma et l'urticaire,

- . chez l'homme : les réactions cutané-muqueuses avec oedème, urticaire, érythème etc..., poussées thermiques.

- Les accidents toxiques se manifestent surtout par des signes de :

-
- . intolérance digestive : anorexie, nausées, vomissements diarrhées,
 - . atteinte de l'état général : asthénies, céphalées
 - . atteinte rénale : hématurie, cristallurie aux doses thérapeutiques élevées
 - atteinte sanguine : insuffisance médullaire ou périphérique (action sur le métabolisme de l'acide folique). Ce qui va entraîner une anémie, une leucopenie pouvant aller jusqu'à la granulocytose, une thrombocytopenie avec des signes hémorragiques.

Ces modifications de la ligne sanguine ont été surtout approtées lorsqu'on utilise des associations TRIMETHOPRINE-SULFONAMIDES.

- Atteinte nerveuse : les accidents les plus connus sont de type :
 - excitation et des troubles moteurs chez le chat à la suite d'injection intra-vasculaire trop rapide
 - polynévrite avec démyélinisation chez la volaille en cas d'administration prolongée
 - troubles psychiques.
- Des troubles divers comme la Kératoconjonctivite sèche chez le chien en cas de traitements prolongés, des déformations du fœtus si l'administration est faite pendant la gestation.

Il existe aussi :

- des actions diurétiques (inhibition de l'anhydrase carbonique)
- des actions hypoglycémiantes (d'où des sulfamides anti-diabétiques).

II.2.3.2 Conséquence de la toxicité

Pour limiter, voire supprimer ces risques d'accidents toxiques, il est nécessaire de prendre des précautions pour l'animal traité et le consommateur.

. En ce qui concerne l'animal traité, il faut :

- surveiller la formule sanguine
- abreuver suffisamment les animaux pendant toute la durée du traitement
- faire des traitements à court terme (ne pas dépasser 7 à 8 jours)
- respecter la dose : les fortes doses entraînent parfois des calculs urinaires
- éviter d'administrer aux femelles gestantes.

. Chez l'homme :

Respecter le délais d'attendre entre le traitement et l'abattage des animaux avant de les consommer.

II.2.4 Utilisation Thérapeutique

II.2.4.1 Indications

La sulfadiméthoxine est indiquée dans le traitement des maladies infectieuses générales et locales des appareils :

- pulmonaire (bronchites, pneumonie)
- urinaire (pyélonéphrite bovine)
- génital (pyométrite)
- locomoteur (arthrites, panaris interdigité des bovins)

Elle est aussi indiquée dans le traitement des entérites surtout chez le porc et dans la coccidiose.

II.2.4.1 Formes pharmaceutiques et voies d'administration

La sulfadiméthoxine se présente sous diverses formes pharmaceutiques et toutes les voies peuvent être utilisées.

- La voie orale est utilisée pour les comprimés (surtout chez l'homme) et les poudres à diluer dans l'eau de boisson (en particulier chez les volailles et les lapins).
- Les voies parentérales sont utilisées pour les solutions caustiques (sodiques à 15 %).
- En application locale sur la peau et les muqueuses on utilise les pommades.

En conclusion à cette première partie, nous pouvons retenir que la sulfadiméthoxine anti-bactérien de synthèse à large spectre connaît de nombreuses utilisations en médecine vétérinaire. Par ailleurs, il existerait des variations parfois significatives dans le métabolisme d'un médicament chez une même espèce animale en fonction du climat des régions. Ces variations sont révélées par les paramètres pharmacocinétiques. En effet, ces paramètres permettent en ce qui concerne les sulfamides antibactériens de distinguer plusieurs types en fonction de leur vitesse d'élimination :

- les sulfamides à action rapide
- les sulfamides semi-retard
- les sulfamides retard.

Nous envisageons d'étudier chez les ovins tropicaux, la cinétique plasmatique de deux formes pharmaceutiques de sulfadiméthoxine afin d'aider à la fixation en milieu tropical, de schéma posologique adéquat.

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

Cette deuxième est divisée en trois
chapitres.

I - MATERIEL ET METHODES

II - RESULTATS

III - INTERPRETATION DES RESULTATS

CONCLUSION

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE

I.1 MATERIEL

Le matériel utilisé peut être distingué en trois groupes :

- l'antibactérien
- le matériel de laboratoire
- le matériel animal

I.1.1 L'antibactérien

Deux formulations de solution injectable de sulfaméthoxine destinées à l'étude cinétique ont été fournies : SULFADIMETHOXINE-MERIEUX et SULFAVET L.A.

Leurs compositions sont les suivantes :

<u>SULFADIMETHOXINE-MERIEUX</u>	<u>SULFAVET</u>
Sulfadiméthoxine.....20 g.....	20 g
Edétate de sodium.....0,04 g.....	0,05 g
Sulfite de sodium.....0,20 g	
Métabisulfite de sodium.....	0,1 g
Alcool benzilique.....1,00 ml	0,9 ml
Excipient qsp..... 100 ml	100 ml

- La spécialité de Mérieux est présentée en flacon de 100 ml et proposée aux doses suivantes :
 - * 2,5 ml par 10 kg de poids vif par jour pendant 2 à 3 jours chez les bovins, ovins, caprins et chiens par les voies intramusculaire, intraveineuse lente ou intrapéritonéale et chez les équins uniquement par la voie intraveineuse lente.
 - * 1,25 à 2,5 ml par litre d'eau de boissons chez les volailles
 - * 2 à 4 ml par litre d'eau de boisson chez les lapins par la voie orale.
- La spécialité locale est aussi présentée en flacon de 100 ml et proposée en administration unique aux doses suivantes :
 - * 1 ml pour 10 kg de poids vif chez les bovins et équins
 - * 2 ml pour 10 kg de poids vif chez les ovins, caprins, veaux, porcins, volailles, chiens et chats.

Deux injections à 24 heures d'intervalle sont préconisées dans les cas graves ou compliqués et les voies d'administration utilisées sont la voie intraveineuse ou la voie intramusculaire.

I.1.2 Matériel de Laboratoire

Il comprend les objets de verrerie, les appareils et les accessoires. Ce sont essentiellement :

- des seringues et aiguilles (pour injection des produits),
- des tubes stériles contenant un anticoagulant (Ethylate de sodium) destinés à la récolte du sang,
- des aiguilles stériles pour les prises de sang,
- des tubes à hémolyse,
- des pipettes graduées,
- des micropipettes pour prélever des volumes précis de liquide,
- des cônes à pipeter placés à l'extrémité des micropipettes (Pipetman[®]),
- une centrifugeuse de marque JOUAN (G.81), pour la séparation des particules solides contenues dans un liquide,
- une balance de précision de marque SARTORIUS (2432), très sensible pour la pesée de la poudre de sulfadiméthoxine et des réactifs,
- un spectrophotomètre de marque VARIAN DMS 80, destiné à la lecture des densités optiques en fonction de la concentration,
- un micro-ordinateur pour le traitement des résultats et le calcul des paramètres cinétiques.

Les accessoires sont constitués par des portoirs, des flacons en verre pour contenir les solutions de sulfadiméthoxine préparées et les réactifs, des éprouvettes en verre pour contenir l'eau distillée....

I.1.3 Matériel animal

I.1.3.1 Les animaux

Les animaux retenus pour la présente expérimentation sont 5 moutons.

Ces moutons sont les produits de croisement entre le Djallonké et la race Peulh-peulh.

I 1.3.1.1 Caractéristiques

I.1.3.1.1.1. Poids

Les poids des animaux sont importants à savoir pour la détermination de la dose du produit à administrer (tableau 3). Ces poids varient entre 18 kg et 23,7 kg avec une moyenne de 21,16 kg.

I.1.3.1.1.2 Identification

Les animaux sont identifiés par simple marquage d'une lettre sur leur tronc (tableau 3).

Désignation de l'animal	Poids (en kg)	Sexe
A	19,5	femelle
B	18	mâle
C	23,7	femelle
D	21,3	femelle
E	23,3	femelle

Tableau 3 : Caractéristiques des animaux d'expérience

Nous signalons que nous avons utilisé les mêmes animaux pour les deux spécialités à une semaine d'intervalle pour permettre l'élimination totale du premier produit comme le témoigne le prélèvement effectué juste avant d'administrer le second produit.

I.3.1.2 Mode d'entretien

Les animaux sont entretenus dans un local pendant une période d'adaptation de 5 jours, puis d'expérimentation. Ils sont alimentés par la paille d'arachide et abreuvés à volonté.

I.2 METHODE D'ETUDE

I.2.1 Principe de dosage de la sulfadiméthoxine

Nous avons utilisé la méthode de BRATTON et MARSHALL (8) pour le dosage de la sulfadiméthoxine dans le plasma.

I.2.1.1.1 Principe de la méthode

Le dosage de la sulfadiméthoxine réalisé par colorimétrie, consiste en une diazo-copulation. en milieu acide, la fonction amine aromatique est diazotée par le nitrite de sodium pour donner le sel de diazonium .

Ce dernier subit une réaction de copulation pour former un colorant azoïque dont la coloration est appréciée au spectrophotomètre.

Au cours de nos expériences, nous avons utilisé le N - (1 - napytl) éthylène diamino dihydrochloride comme réactif de copulation pour sa rapidité, sa sensibilité, sa pureté et sa reproductibilité (8).

I.2.1.2 Réactifs

Dans cette méthode, plusieurs réactifs ont été utilisés pour le dosage de la sulfadiméthoxine.

- Sulfadiméthoxine
- Solution fille de la sulfadiméthoxine : 0,01 mg/l
- Plasma ne contenant pas la sulfadiméthoxine
- Plasma échantillon
- Acide trichloracétique à 15 p.100
- Solution aqueuse de nitrite de sodium à 01 p 100
- Solution aqueuse de sulfamate d'ammonium à 0,5 p 100

I.2.2 La courbe d'étalonnage

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

Linéaire : $y = ax + b$ (y = densité optique ;
 x = concentration en SDMX).

Cette fonction représente la droite de régression.

I.2.2.1 Les concentrations des tubes étalon

La détermination de ces concentrations nécessite :

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

I 2.2.1.1 Tableau de dilution .

La quantité de sulfadiméthoxine est apportée par la solution fille à 0,01 mg/ml. le tableau de dilution est le suivant.

Quantité(en ml)	Tube témoin (T)	Tubes étalon				
		1	2	3	4	5
Plasma	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
SF(0,01mg/ml)	0	0,5	1	1,5	2	2,5
Eau ditillée	7,5	7	6,5	6	5,5	5
Acide trichloro acétique à 15%	2	2	2	2	2	2

Tableau 4 : Tableau de dilution.

I.2.2.1.2 Calcul des concentrations des tubes étalon.

La quantité de sulfadiméthoxine apportée par la solution fille à une concentration et un volume connus.

Le calcul de la concentration de chaque tube étalon est réalisable grâce à l'équation suivante.

$$CF.VF = CT1.VT1 \implies CT1 = \frac{CF.VF}{VT1}$$

CT = concentration de sulfadiméthoxine dans la solution fille

CT1 = concentration de sulfadiméthoxine dans le tube 1

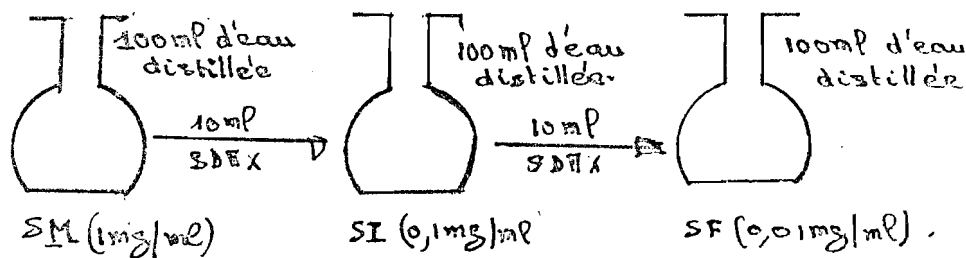
VF = volume de la solution fille dans le tube

VT1 = volume du tube 1

Nous avons donc pesé 107,09mg de la poudre de sulfadiméthoxine sodique que nous avons mis dans une fiole contenant 100ml d'eau distillée pour obtenir la solution de sulfadiméthoxine mère de 1mg/ml.

Préparation des solutions fille et intermédiaire

Elles ont été préparées à partir de la solution mère selon le protocole suivant :



I.2.2.2.1.3 Préparation des tubes étalon.

Le tableau 4 indique le protocole de préparation des tubes étalon.

I.2.2.2.1.4 Détermination des densités optiques

Les tubes préparés dans le tableau 4 vont être centrifugés à 3000 tours par minute pendant 15mn. Ensuite on prélève 2,5ml de surnageant de chaque tube que l'on met dans les tubes à hémolyse et on ajoute successivement :

- 0,5ml de nitrite de sodium à 0,1p.100, après 3mn ajouter
- 0,5ml de sulfamate d'ammonium à 0,5p.100, attendre 2mn et ajouter :
- 0,5ml de naphtyléthylène diamino-dihydrochloride à 0,1p.100.

Nous obtenons ainsi une coloration rose persistante dans les différents tubes.

La lecture au spectrophotomètre de ces solutions permet d'apprécier leur densité optique (tableau 6)

concentration	0,5	1	1,5	2	2,5
densité optique	0,041	0,094	0,162	0,227	0,290

Tableau 6 : Lecture à 545 nm des solutions des tubes étalon.

I.2.2.2.1.5 Tracé de la courbe d'étalonnage.

La droite de régression Yf est tracée selon les données obtenues au spectrophotomètre (figure 6) sur papier millimétré.

- Détermination de l'équation .

Les calculs statistiques effectués à l'aide de la calculatrice statistique : Electronic-calculator.

TI 66 programmable ont donné :

$$Y = ax + b \text{ . avec } a = 1,12$$

$$b = 0,012$$

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

Cette équation permet de déterminer les concentrations des tubes échantillons connaissant leur densité optique et leur facteur de dilution (d).

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

I. 2.3 Traitement des animaux par la sulfadiméthoxine

Les animaux reçoivent en injection intramusculaire une dose unique de sulfadiméthoxine à la dose de 100 mg par kg de poids vif soit 0,5 ml/kg (tableau 7) au niveau de l'épaule.

N ° Animal	Poids (kg)	Volume (ml) administré.
A	19,5	9,75
B	18	9
C	23,7	11,85
D	21,3	10,65
E	23,3	11,65

Tableau 7 : Volume de sulfadiméthoxine administré

Temps (h)	To	T1/4	T1/2	T1	T11/2	T2	T4	T8	T12	T24	T36	T48	T72	T96
Ho Animaux														
A	Ao	A1/4	A1/2	A1	A11/2	A2	A4	A8	A12	A24	A36	A48	A72	A96
B	Bo	B1/4	B1/2	B1	B11/2	B2	B4	B8	B12	B24	B36	B48	B72	B96
C	Co	C1/4	C1/2	C1	C11/2	C2	C4	C8	C12	C24	C36	C48	C72	C96
D	Do	D1/4	D1/2	D1	D11/2	D2	D4	D8	D12	D24	D36	D48	D72	D96
E	Eo	E1/4	E1/2	E1	E11/2	E2	E4	E8	E12	E24	E36	E48	E72	E96

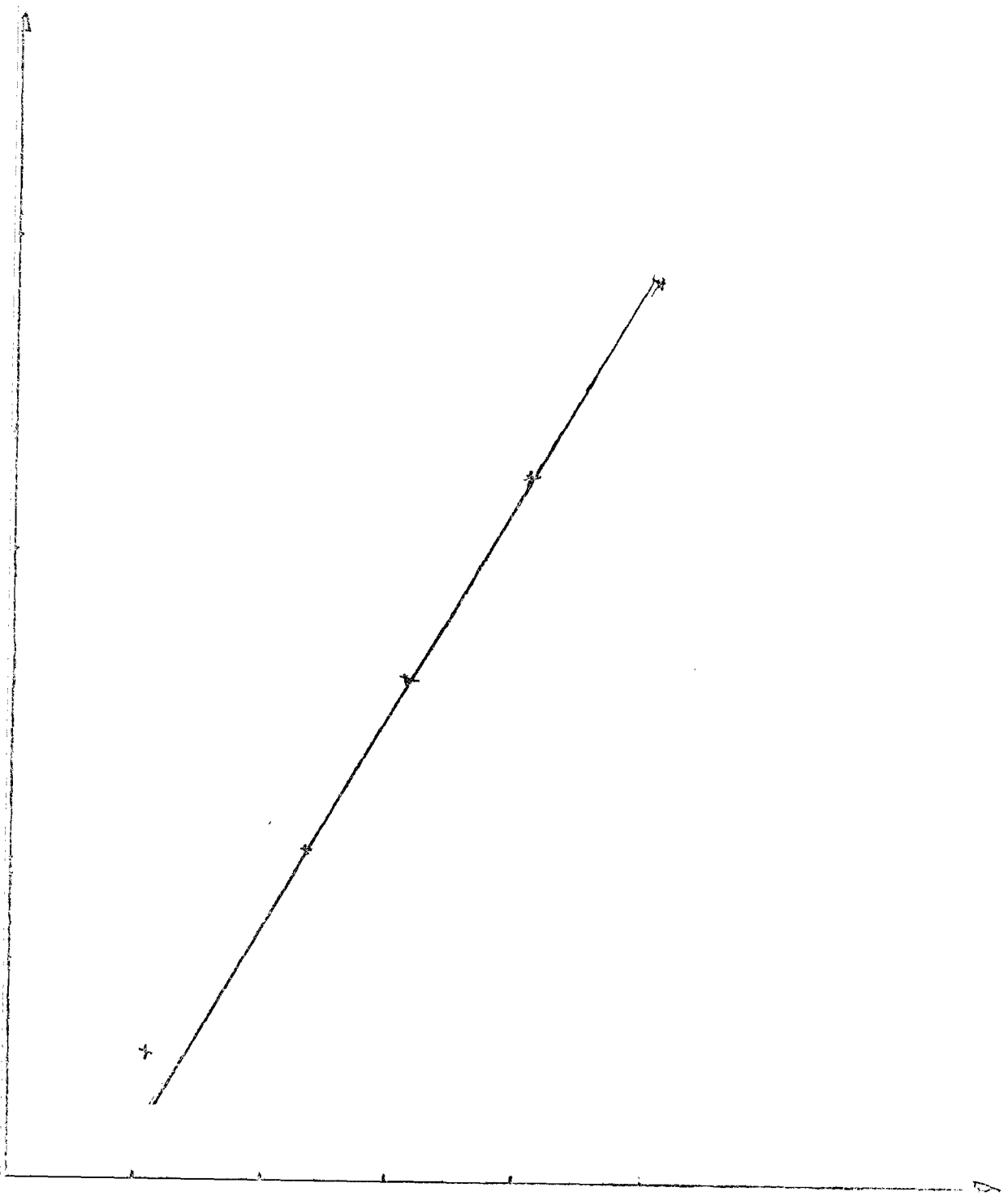
Tableau 8 : Prise de sang chez les moutons

Les prélèvements effectués après administration du produit (To) serviront de témoin. Les autres prélèvements sont réalisés après administration du produit.

Les plasmas sont séparés immédiatement et conservés en congélation jusqu'à l'analyse.

FIGURE 6. DROITE D'ÉTALONNAGE SDMX CHEZ LE MOUTON.

OPTIQUE



I.2.5 Dosage plasmatique de sulfadiméthoxine.

Le plasma obtenu après centrifugation permet de préparer les tubes échantillons de la manière suivante :

Tube échantillon	Quantité (ml)
Plasma	0,5
Eau distillée	7,5
Acide trichloracétique à 15 p.100	2

Tableau 9 : Préparation des tubes échantillons .

Les tubes ainsi préparés vont être centrifugés à 3000 tours par minute pendant 15 mn. Ensuite prélever 2,5 ml du surnageant de chaque tube et ajouter comme pour les tubes étalons, 0,5 ml de nitrite de sodium à 0,1 p.100 et après 3 mn 0,5 ml de sulfamate d'ammonium à 0,5 p.100, 2 mn plus tard 0,5 ml de naphtyléthylène dihydrochloride à 0,1 p.100.

Dans les tubes la coloration rose révèle la présence de sulfadiméthoxine.

Les tubes qui sont demeurés incolores ne contiennent pas de sulfadiméthoxine ou bien en contiennent mais en très faible concentration.

Chaque solution est ensuite observée au spectrophotomètre qui donne la valeur de la densité optique.

A partir de la densité optique et de la droite d'étalonnage, déterminer la concentration X (en utilisant l'équation $Y = ax + b$. avec $Y = D0$ et $X =$ concentration).

Cette concentration X est ensuite multipliée par le coefficient de dilution pour donner la concentration de sulfadiméthoxine du plasma échantillon.

$$C = X \cdot cd.$$

$$cd = \frac{1}{d} = \frac{1}{1/20} = 20$$

d = dilution .

C = Concentration plasmatique en sulfadiméthoxine.

X = Coefficient de dilution . La limite de sélection de la méthode est de 0,5mg/l..

Temps (h)	0,25	0,50	1	1,50	2	4	8	12	24	36	48	72	96
Animal													
A	83,43	104,06	136,87	114,84	110,62	75,93	53,90	49,68	39,37	35,15	30,93	26,25	19,06
B	89,06	98,43	126,56	130,31	138,28	114,37	67,96	50,15	40,78	32,34	25,78	20,78	17,03
C	148,96	128,89	151,26	131,75	120,28	109,96	99,06	89,88	55,46	49,15	34,81	18,29	13,70
D	108,81	134,62	146,09	152,98	124,30	120,86	79,56	45,71	38,26	33,61	14,85	12,56	
E	121,94	140,96	147,62	146,40	134,78	102,93	96,75	62,50	44,92	34,96	21,47	17,35	
Moyenne	110,44	121,39	141,68	135,26	127,65	104,81	79,44	59,66	43,75	37,03	25,56	17,04	16,59
	+ -26,48	+ -18,98	+ - 9,97	+ - 14,92	+ -11,75	+ -17,41	+ -19,16	+ -18,08	+ - 7,01	+ - 7,92	+ - 7,84	+ - 6,99	+ - 2,70

TABLEAU 10 : PHARMACOCINETIQUE DE LA SULFADIMETHOXINE-MERIEUX après Administration DE 100 mg/kg en M chez les ovins : moyenne + ou - écart-type.

Temps (h)	0,25	0,50	1	1,50	2	4	8	12	24	36	48	72	96
Animal													
A	150,3	152	148,66	144,07	134,06	85,66	60,20	57,28	41,01	38,92	29,10	15,89	
B	138,78	145,79	132,65	116,01	106,80	72,65	64,33	46,37	40,60	32,80	29,29	16,04	12,39
C	73,94	127,45	155,35	153,64	139,41	133,14	125,18	74,51	58	44,91	29,01	Mort	Mort
D	110,90	139,98	157,05	149,65	107,50	102,40	86,47	84,76	59,14	36,37	21,61		
E	118,34	154,21	142,25	132,58	120,05	115,50	102,97	63,13	48,33	37,51	27,30	22,75	16,29
Moyenne	118,45	143,88	147,19	139,19	121,15	101,87	87,84	65,21	49,41	38,10	27,26	18,22	14,34
	+ -29,43	+ -10,74	+ -10,01	+ - 15,19	+ -14,93	+ -23,87	+ -27,10	+ -14,92	+ - 8,91	+ - 4,42	+ - 3,25	+ - 3,91	+ - 2,75

TABLEAU 11 : PHARMACOCINETIQUE DU SULFAVET après Administration DE 100 mg/kg en M chez les ovins :
moyenne + ou - écart-type.

Animaux 100 mg/kg	A	B	D	D	E	Moyenne
Paramètres cinétiques						
t1/2 (h)	37,79	31,48	27,20	18,97	21,54	27,39 + - 77,58
AUC (mg/l.h)	4773,39	4455,78	5036,29	3286,62	3901,24	4290,66 + 702,85
cl (ml.h/kg)	20,94	22,44	19,55	30,42	25,63	23,79 + - 4,33
Vd (l/kg)	1,16	1,02	0,78	0,84	0,80	0,92 + 0,16 -

Tableau 12 : Paramètres cinétiques chez les ovins en I.M après administration de 100 mg/kg de SULFADIMETHOXINE-MERIEUX

Animaux 100 mg/kg	A	B	D	D	E	Moyenne
Paramètres cinétiques						
t1/2 (h)	22,56	27,79	20,52	18,49	29,03	23,67 + - 4,57
AUC (mg/l.h)	3904,38	4048,32	4320,74	3581,39	4930,64	4157,09 + 508,00
cl (ml.h/kg)	25,61	24,70	23,14	27,91	20,28	24,32 + - 2,84
Vd (l/kg)	0,83	0,99	0,68	0,74	0,85	0,81 + 0,1 -

Tableau 13 : Paramètres cinétiques chez les ovins en I.M après administration de 100 mg/kg de SULFAVET

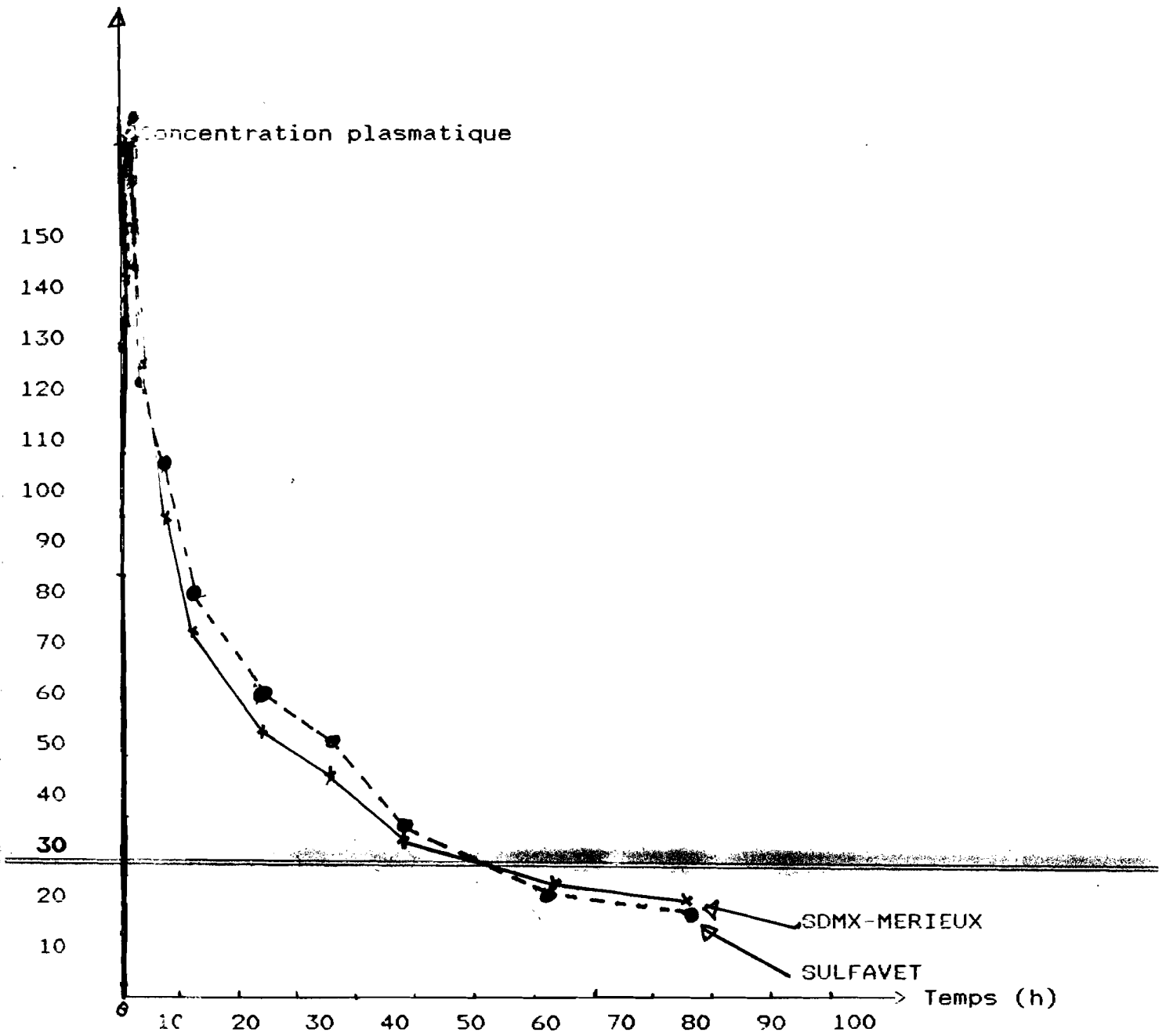


Figure 7 : Cinétiques plasmatiques moyennes chez le mouton après administration IM de SDMx-MERIEUX et du SULFAVET

CHAPITRE II RESULTATS

Au terme de notre expérimentation, les résultats du dosage plasmatique de la sulfadiméthoxine ont été établis à partir des concentrations calculées à l'aide de l'équation de la droite d'étalonnage et du volume de dilution.

Les paramètres cinétiques ont été également calculés pour les deux produits à partir des constantes B et β déterminées par l'ordinateur.

Afin de mieux interpréter nos résultats, nous avons considéré la moyenne des concentrations des différents animaux utilisés.

Ces résultats sont consignés dans les tableaux numériques et graphiques ci-joints.

CHAPITRE III - INTERPRETATION ET DISCUSSION

III.1.1. Concentrations plasmatiques

L'examen des tableaux de concentration et des courbes d'évolution plasmatique montre que les deux formulations de sulfadiméthoxine étudiées ont une cinétique comparable.

En effet, 15 minutes après leur administration la SULFADIMETHOXINE-MERIEUX et le SULFAVET atteignent respectivement une concentration plasmatique de 110,44 et 118,45 mg/l.

Cette concentration va ensuite croître dans les deux cas pour atteindre une concentration maximum (Cmax) respectivement égale à 141,68 et 147,19 mg/l dès la 1ère heure.

Enfin survient la phase de décroissance qui se déroule lentement traduisant une élimination lente du médicament de l'organisme.

A la 96ème heure, l'action thérapeutique des deux produits n'est pas encore terminée. La concentration à cette heure est de 16,59 mg/l pour le produit de Mérieux et de 14,34 mg/l pour le produit local alors que 8 mg/l suffisent pour inhiber les germes telsque Escherichiacoli, les salmonelles, les pasterelles, proteus, les staphylocoques...qui sont à l'origine des affections digestives, respiratoires etc...chez la plupart des animaux.

Ces faits sont dans leur ensemble en bon accord avec des études antérieures réalisées sur les espèces caprines (4), porcines (25), le poisson (27) (40).

III.1.2 Analyse pharmacocinétique

Il ressort de nos travaux qu'à la dose de 100 mg/kg, la distribution de la sulfadiméthoxine décrit un modèle monocopartimental.

La variation de la concentration plasmatique suit une fonction mono exponentielle de type :

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

B est la concentration extrapolée au temps $t = 0$ et β est la vitesse d'élimination.

Cette équation traduit une phase d'absorption trop rapide et négligeable par rapport à une phase d'élimination relativement longue.

Les différents paramètres calculés à partir des constants B et β sont indiqués dans les tableaux 12 et 13.

III.2 DISCUSSION

Dans ce travail, nous avons étudié la cinétique sanguine de la sulfadiméthoxine, présentée en deux formulations, chez les moutons, après administration d'une dose unique de 100 mg/kg par la voie intramusculaire.

Toutes les données pharmacocinétiques présentées ont été obtenues par spectrophotométrie basée sur le procédé originalement décrit pour la sulfonamide par BRATTON et MARSHALL (8).

Cependant cette méthode, contrairement à la chromatographie liquide haute performance (HPLC), ne distingue pas la sulfadiméthoxine de ses principaux métabolites (17).

Néanmoins, la méthode de BRATTON et MARSHALL nous a donné des résultats satisfaisants et fiables.

Classiquement, quatre processus permettent d'expliquer le devenir du médicament dans l'organisme (20) :

l'absorption, la distribution, les biotransformations et l'élimination. L'analyse de la cinétique plasmatique du médicament dans un intervalle de temps donné sert à quantifier ces phénomènes à l'aide de paramètres spécifiques.

Les données obtenues au cours de cette étude montrent que la distribution de la sulfadiméthoxine administrée par la voie intramusculaire chez le mouton suit un modèle monocompartimental.

Ce modèle nous a permis de calculer les paramètres quantifiant les différentes phases de la pharmacocinétique.

La distribution tissulaire correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Le paramètre qui quantifie ce processus est le volume apparent de distribution (Vd). Plus ce volume est important, plus la distribution dans les tissus est intense. Les volumes trouvés aussi bien pour la sulfadiméthoxine-merieux (0,92 l/kg) que pour le sulfavet (0,81 l/kg) sont proches de 1 l/kg.

Ils confirment la distribution extracellulaire (41) et relativement large des sulfamides retard dont fait partie la sulfadiméthoxine. Signalons cependant que le produit de MERIEUX a une distribution meilleure à celle du produit local.

La clairance correspond à la capacité d'un organisme à épurer un composé après qu'il ait atteint la circulation générale.

Les clairances trouvées pour les deux produits (SDMX-MERIEUX) : 23,79 ml h/kg ; SULFAVET : 24,32 ml.h/kg sont faibles. Ceci est en relation avec l'élimination lente de la SULFADIMETHOXINE (20).

Cette élimination lente traduit une demi vie biologique d'élimination relativement élevée.

Il ressort qu'avec la SDMX-MERIEUX, la demi-vie d'élimination est de 27,39 heures et avec le SULFAVET L.H. ; elle est de 23,67 heures.

La demi-vie varie avec la voie d'administration et les espèces animales. Toutefois, les valeurs de demi-vie obtenues chez quelques espèces notamment l'homme (41 heures), le boeuf (+ ou - 10 heures), le porc (+ ou - 16 heures), le chien (+ ou - 17 heures), le chat (+ ou - 13,2 heures), le cheval (+ ou - 11 heures) etc ... traduisent la persistance du médicament dans l'organisme.

En examinant les valeurs obtenues avec les formulations, il en ressort que la SULFADIMETHOXINE-MERIEUX se distribue plus largement dans l'organisme et s'élimine plus lentement que le SULFAVET L.A mais la concentration plasmatique du SULFAVET L.A demeure légèrement supérieure à celle du produit de MERIEUX jusqu'à la 80ème heure.

Malgré ces quelques différences, ces deux spécialités de sulfadiméthoxine ont une cinétique très comparable sur les ovins que nous avons utilisés. Ceci amène à envisager un même schéma-posologique pour les deux produits.

III.3 - ADAPTATION D'UNE POSOLOGIE

Si le but de l'étude pharmacocinétique d'un produit est de connaître le devenir de celui-ci dans l'organisme auquel il est administré sa finalité repose sur la détermination de la dose efficace utile pour le traitement.

Du fait des variations que l'on peut observer dans le schéma posologique d'une région à une autre et d'une spécialité pharmacocinétique à l'autre, nous avons voulu comparer deux formulations de sulfadiméthoxine à la dose unique de 100 mg/kg par voie intramusculaire.

L'ensemble des faits observés nous invite à admettre pour les deux formulations de sulfadiméthoxine, la même posologie et le même délai d'attente chez les ovins tropicaux de l'Afrique. La dose de 100 mg/kg pourrait être adoptée pour permettre à la fois, un traitement d'attaque et un traitement d'entretien jusqu'à la 96^{ème} heure au moins.

CONCLUSION GENERALE

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

L'influence climatique et la variabilité inter-raciale entre les ovins de l'Afrique et ceux de l'Europe nous ont amenés à suivre l'itinéraire d'une formulation étrangère et d'une formulation locale chez les moutons dans nos conditions d'élevage.

Le but de cette étude est de connaître laquelle des deux formulations connaît une cinétique plasmatique meilleure sur les ovins tropicaux d'une part et la posologie à adopter pour chacun des deux produits notamment le produit pour lequel le schéma posologique est élaboré dans les conditions différentes de celles de l'Afrique.

L'absence de techniques plus performantes telle que la chromatographie liquide haute performance nous ont soumis à l'adaptation de la méthode colorimétrique de BRATTON qui, malgré l'impossibilité qu'elle a à doser les principaux métabolites et de faire le rapport de fractions fixées ou non sur les protéines plasmatiques donne des résultats satisfaisants fiables jusqu'à des concentrations de 0,5 mg/l.

Ce travail a porté sur cinq moutons issus de croisement entre Djallonké et Peulh-Peulh.

Chaque animal a reçu 100 mg/kg de SULFADIMETHOXINE-MERIEUX et une semaine plus tard, 100 mg/kg de SULFAVET L.A en injection intramusculaire.

A la lumière de nos résultats, il ressort que :

les volumes de distribution permettant l'appréciation de la répartition du produit dans les tissus sont respectivement de 0,92 l/kg et de 0,81 l/kg pour la SULFADIMETHOXINE-MERIEUX et le SULFAVET L.A tandis que leurs demi-vies sont respectivement 27,39 heures et 23,67 heures. Ces demi-vies bien que comparables, confèrent une élimination plus lente au produit de MERIEUX.

Il en découle que la même posologie et le même délai d'attente pourraient être appliqués avec les deux formulations de sulfadiméthoxine sur les ovins tropicaux.

Ces expérimentations méritent d'être reprises non seulement sur les caprins tropicaux étant donné l'identité du schéma posologique chez les deux espèces mais aussi sur les autres espèces animales.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABIOLA (F.A), OUATTARA (L) et DIARRA (H).

Métabolisme de la sulfadiméthoxine chez les caprins du Sahel.

Rev.Med.Vet ; 1991 ; 142 ; 5 : 419-424

2 - AKA (k)

La sulfadimidine : Approche pharmacocinétique chez les ruminants du Sahel.

Th.Med.Vet ; Dakar ; 1988 ; 44

3 - AMES (T.R) ; CASAGRANDA (C.L) ; WERDIN (R.E) ; HANSON (L.J)
Effect of sulfadimethoxine-ormetoprim in the treatment of calves with induced Pasteurella pneumonia.

Am.J.Vet.Res. ; 1987 ; 48 : 17-20

4 - ATEF (M) ; YOUSSEF (S.A) ; RAMADAN (A) ; ISSA (M).

Kinetic disposition, systemic bioavailability, tissue levels and acetylation of some sulfonamides in goats.

Arch, Int.Pharmacodyn.Ther, 1989 ; 302 : 27-39

5 - ATEF (M) ; YOUSSEF (S.A) ; RAMADAN (A) ; ISSA (M).

Ruminal excretion of sulfadiméthoxine and sulfadiméthoxyazole in goat and their influence on some enzyme activities and renal clearances DIW-DTSCH ; 1990 , 97 : 203-206

6 - BARRON (M.G) ; GEDUTIS (C) ; JAMES (M.U).

Pharmacokinetics of sulfadimethoxine in the lobster.

Nomarus americanus following intrapericardial administration.
Xenobiotica ; 1988 ; 18 : 269-276

7 - BODROV (V.I) ; BRIKER (V.A) ; GLEZER (G.A) ; LAKOVLEV (V.P)

Pharmacokinetics of sulfalene and sulfadimethoxine in chronic pyelonephritis patients.

Antibiot - Med - Biotekhnol ; 1987 ; 32 : 702-705

8 - BRATTON (A.C) et MARSHALL (E.K)

A sieve coupling component for sulfanilamide determination

Journal of Biol.Chem. , 1979 ; 128 : 537-551.

9 - CELLE (J.P)

Pharmacocinétique comparée chez le mouton de deux formes galéniques de FEBANTEL

Th. Med.Vet. , Lyon ; 1988.

- 10 - DALVI (R.R)
Comparative in-vitro and vivo drug metabolism in major and minor food producing species.
Vet.Hum.Toxical, 1988 ; 30 : 25-30
- 11 - DALVI (R.R) ; TRIVEDI (S.J)
Studies on possible sulfadimethoxine toxicity to liver and liver drug metabolizing enzym system of goat quail and rats.
Drug.Metabol.Drug.Interact, 1988 ; 6 : 285-293
- 12 - DIARRA (H)
Influence de la dose sur la pharmacocinétique de la sulfadiazine chez les ovins de Burkina-Fasso.
Th.Med.Vet, Dakar 1989, 21
- 13 - DUVAL (J) ; SOUSSY (C.J)
Antibiothérapie 1977 ; 159 : 118-122
- 14 - FONTAINE (M)
Formulaire vétérinaire de pharmacologie, de thérapeutique et d'hygiène 1987 ; 386 : 185-200
- 15 - GOMES-BAUTISTA (T.M) ; ROJO - VASQUEZ (F.A)
Chemotherapy and chemoprophylaxie of hepatic coccidiosis with sulfadimethoxine and pyrimethamine.
Res-Vet-Sci, 1986 ; 41 (I) : 28-32
- 16 - GOUHELLE (H) et SZAKVAKRY(A)
Antibiotique et aliments : les accidents allergiques liés aux résidus.
Bull.Acad.Nat.Med, 1966 ; 150 : 76-82
- 17 - IMAMURA (Y) ; MORJ (H) OTAGIRI (H)
Sulfadimethoxine bucolome interaction in rabbits :
vol of N4 acetyl sulfadimethoxine , a major metabolite of sulfadimethoxine.
Eur.J. Drug.metab.Pharmacokinet, 1987 ; 12 (3) : 169-173
- 18 - IMAMURA (Y) ; MORI (H) ; OTAGIRI (M)
Differential effects of ketoprofen on the pharmacokinetics of sulfadimethoxine in fast an slow acetylator rabbits.
J.Pharm-pharmacol., 1990 ; 42 (1) : 62-63

19 - ISUKAMURA (M)

Sulfadimethoxine as a promising drug in the treatment of infections caused by *Mycobacterium kansasii* and between *M. GORDONAE* and *M. SCROFULACEUM* by the susceptibility testing : *Kekkaku*, 1989 ; 64 (4) : 313-317

20 - JOSEPH-EHRIQUEZ (B) ; KOLF-CLAUW (M)

Pharmacocinétique des anti-infectieux
Rec.Med.Vet ; 1990, 166 (3) : 205-223.

21 - JOSEPH - ENRIQUEZ (B) ; KOLF-CLAUW (M)

Toxicité des anti-infectieux chez les animaux de compagnie
Red.Med.Vet., 1990 , 166(3) : 225-237.

22 - KLEINOW (K.M); LECH (J-J)

A review of the pharmacokinetics and metabolism of sulfadimethoxine in the rainbow trout (*salmo-gairdneri*)
Vet.Hum.Toxicol, 1988 ; 30 (1) : 26-30.

23 - MATURSIK(J.E) ; STERNAL(R.S) ; BARNES (C.J) ; SHON(J.A)

Confirmation of identity by gas chromatography tandem mass spectrometry of sulfathiazole, sulfamethazine, sulfachleropyridazine, and sulfadimethoxine from bovine and porcine liver extracts after quantitation by gas chromatography/electron-capture detection.
J.Assoc-off-Anal-Chem ; 1990 ; 73 (4) : 529-533

24 MAUR (N)

Antibiotiques et agents chimiothérapeutiques anti-infectieux
14 ème ED, Paris Malvine 1979 ; 711 p

25 - MENGELERS (M.J) ; VAN-KLINGEREN (B) ; VANMIERT (A.S)

In vitro antimicrobial activity of sulfonamides against some porcine pathogens.
Am.J.Vet.Res, 1989 ; 30 (7) : 1022-8.

26 - MENGELERS (M.J) ; VAN-KLINGEREN (B) ; VANMIERT (A.S)

In vitro susceptibility of some porcine respiratory tract pathogens to admetoprim, trimethoprim, sulfadimethoxine, sulfamethoxazole and combinations of these agents.
Am.J.Vet.Res , 1990 ; 51 (11) : 1860-1864

27 - MICHEL (C.M) ; SQUIRB (K.S) ; O'CONNOR (J.M)
Pharmacokinetic of sulfadimethoxine in channel cat fish
(Ictalurus punctatus). Xenobiotica, 1990 ; 20 (2) : 1299-1309

28 - MILHAUD (G) et PERSON (J.M)
Evaluation de la toxicité des résidus d'antibiotique dans le
lait, Rec.Med.Vet, 1981 ; 157(2) ; 179-185

29 - HOWAK (A) ; KLIMOWICZ (A)
Two stage penetrations of a single oral dose of
sulfadimethoxine into skin blister fluid.
Eur.J.Clin.Pharmacol, 1990 ; 39 (5) : 487-490

30 - OTAGIRI(M) ; NAKAMURA(H) ; MARUYMA(T) ; IMAHURA (Y) ;
TAKADATE (A)
Characterization of binding sites for sulfadimethoxine and its
major metabolite ; N4 acetyl sulfadimethoxine, on human and
rabbit serum albumin.
Chem.Pharma-Bull-Tokyo, 1989 ; 37 (2) : 498-501

31 - OUATTARA (L)
Effet d'un inducteur, le phénobarbital sur la pharmacocinétique
de la sulfadimidine chez les caprins du Sahel.
Th.Med.Vet, Dakar ; 1989 ; 13.

32 - ERADALIER (A) ; DRY (J) et LUCE (H)
Reflexion sur l'allergie médicamenteuse, concours médical 1980,
40 : 5993-6011

33 - PUYT (J.D) et COLL : notion de base en pharmacocinétique
service de pharmacie toxicologie. Ecole Nationale Vétérinaire
de Nantes 1987 ; 82 p.

34 - RHIBAUD (Z) et DICKINSON (A.B)
Modifications observées dans la microflore du tube digestif des
animaux après antibiosupplémentation à taux faible,
Cab.Med.Vet. 1969 ; 38 ; 175-180.

35 - ROUDAUT (B) ; MORETAIN (JP)
Sulfonamides residues in milk of dairy cows following
intravenous, injection
Food-Addit-Contam, 1990 ; 7 (4) : 527 - 533

- 36 - RUFF (M.D); WILKINGS (G.C)
Prevention of coccidiosis in the chukar partridge (*Alectoris chukar*) by medication with sulfadimethoxine and ormetoprim (Rofenaid).
Poult-Sci, 1990; 69 (10) : 1675-1680
- 37 - SHIMODA (M); KOKVE (E); HAYAMA (I); VREE (T.B);
Nonlinear pharmacokinetics of intravenous sulfadimethoxine and its dosage regimen in pigs VET-Q; 1989; II (4); 242-250.
- 38 - SHIMODA (M); KOKUE (E); SUZIKI (R); HAYAMA (I); VREE (TB)
Oral dosage regimen in the nonlinear pharmacokinetics of sulfadimethoxine in pigs.
VET-Q; 1990; 12 (1) : 7-13.
- 39 - SHIMODA (M); VREE (T.B); BENEKEN-KOLMEN(E.W); ARTS(T.H)
The role of protein binding on the metabolism and renal excretion of sulfadimethoxine and its metabolite N4 acetylsulphadimethoxine in pigs.
VET-Q, 1990 12(2); 87-97.
- 40 - SQUIBB (K.S); MICHEL (C.M); ZELIKOFF (J.T); O'CONNOR (J.M).
Sulfadimethoxine pharmacokinetics and metabolism in the channel catfish. (*Ictalurus punctatus*).
VET-HUM-TOXICOL, 1988; 30 (1) : 31-35.
- 41 - TOUTAIN (P.L) et OUKESSOU (M).
Pharmacocinétique : élément de méthodologie
Rec.Med.Vet., 1990 166 (3) ; 195-203.
- 42 - TSUKAMURA (M).
Determination of the susceptibilities to antituberculosis agent in mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare complexi
KEKKAKU. , 1990; 65 (7) : 471-475.
- 43 - VAN-GOGH(H); VAN-DEURZEN(J.M); VAN-BOIN(C.T);
VAN-NIERT(A.S)
Influence of gestation on the pharmacokinetics of four sulfamides in goats.
RES-VET.SCI., 1990; 48(2) : 152-157.

44 - VIDEAU (D).

Les antibiotiques et la résistance des bactéries Les associations d'antibiotiques chez les animaux de compagnie. REV.MED.VET., 1973; 31 : 155-170.

45 - VREE (T.B); BENEKEN-KOLMER (N); HEKSTER (Y.A); SHIMODA (M); NOOWS (J.T).

O-demethylation and N4 acetylation of sulfadimethoine by the turtle *Pseudemys Scripta elegans*. VET., 1989; 11 (3) : 138-143.

46 - VREE (T.B); BENEKEN-KOLMER (E.W); MARTEA (M); BOSCH (K); HEKSTER (Y.A); SHIMODA (M).

Pharmacokinetics, N1 glucuronidation and N4 acetylation of sulfadimethoxine in man. Pharm-Weekbl-Sci., 1990; 12 (2) : 51-59.

47 - WILSON (W.D); GEORGE (L.W) BAGGOT (J.D); ADAMSON (P.P); HIETALA (S.K); MIHALYI (J.E).

Ormetoprim-sulfadimethoxine in cattle : pharmacokinetics, bioavailability, distribution to the tears, and invitro activity against *Moraxella-bovis*. Am.J.Vet.Ras., 1987; 48 (3); 407-414.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PREMIERE-PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : Notion fondamentale de la pharmacocinétique

Introduction

I.1 PHARMACOCINETIQUE DESCRIPTIVE

I.1-1 Absorption.

- I.1.1.1 Transports passifs
 - I.1.1.1.1 Diffusion passive
 - I.1.1.1.2 Filtration
- I.1.1.2 Transports actifs
 - I.1.1.2.1 Transfert actif
 - I.1.1.2.2 Diffusion facilitée
 - I.1.2.2.3 Pinocytose et phagocytose.

I.1-2 Distribution

I.1.2.1 Transport sanguin.

I.1.2.2 Fixation au niveau des organes et tissus

I.1-3 Biotransformation

I.1.3.1 Réactions de dégradation

I.1.3.1.1 Les Oxydations

- Hydroxylations

- N. Oxydations

~~- Déalkylations oxydatives~~

I.1.3.1.2 Les réductions

I.1.3.2 Réactions de conjugaison

I.1.3.2.1 La glucuroconjugaison

I.1.3.2.2 L'acétylation

I.1.3.2.3 La méthylation

I.1.3.3 Facteurs influençant les biotransformations

I.1.3.3.1 Les facteurs tenant à l'individu

* Les facteurs génétiques

- Espèces

- Race et Souche

- Les variations individuelles

* Les facteurs d'ordre physiopathologique

- Sexe

- Age

- Etat physiopathologique

- Etat nutritionnel

* Les facteurs écologiques

I.1.3.3.2 Les facteurs tenant aux substances médicamenteuses.

- * Nature du médicament
- * Posologie
- * Voie d'administration

I.1.4 Elimination

I.1.4.1 Elimination rénale

I.1.4.1.1 Filtration glomérulaire

I.1.4.1.2 Réabsorption tubulaire

I.1.4.2 Elimination digestive

I.1.4.2.1 Voie biliaire.

I.2 PARAMETRES ET MODELES PHARMACOCINETIQUES

I.2.1 Les paramètres pharmacocinétiques

I.2.1.1 Demi-vie

I.2.1.2 Volume apparent de distribution

I.2.1.3 Notion de clearance

I.2.1.4 Surface sous la courbe

**I.2.1.5 Les paramètres de l'absorption :
La biodisponibilité.**

I.2.1.6 Etablissement de la posologie

I.2.2 Modèle d'étude pharmacocinétique

I.2.2.1 Modèle monocompartimental

I.2.2.2 Modèle biocompartimental

I.2.2.3 Modèles multicompartimentaux

CHAPITRE II : LA SULFADIMETHOXINE

Introduction

II.1 Pharmacie chimique

II.1.1 Structure et préparation

II.1.1.2 Structure

II.1.1.3 Principe de préparation

II.1.2 Propriété physiques et chimiques

II.1.2.1 Propriétés physiques

- Aspect
- Point de fusion
- Solubilité
- Spectre UV

II.1.2.2 Propriétés chimiques

II.2 Etude biologique

II.2.1 Métabolisme

II.2.1.1 Absorption

II.2.1.2 Distribution

~~II.2.1.3 Biotransformation~~

II.2.1.4 Elimination

II.2.2 Activité anti-microbienne.

II.2.3 Toxicité et effets secondaires

II.2.3.1 Manifestatons

II.2.3.2 Conséquences

II.2.4 Utilisation thérapeutique

II.2.4.1 Indications

II.2.4.1 Formes pharmaceutiques et voies d'administration.

CONCLUSION

DEUXIEME PARTIE - EXPERIMENTATION

CHAPITRE I MATERIEL ET METHODES

I.1 Matériel

I.1.1 L'antibactérien

I.1.2 Matériel de Laboratoire

I.1.3 Matériel animal

I.1.3.1 Les animaux

I.1.3.1.1 Caractéristiques

I.1.3.1.1.1 Poids des animaux

I.1.3.1.1.2 Identification

I.1.3.1.2 Méthode d'entretien

I.2 Méthode d'études

I.2.1 Principe du dosage de la sulfadiméthoxine

I.2.1.1 Principe de la méthode

I.2.1.2 Réactifs

I.2.2 Courbe d'étalonnage

I.2.2.1 Les concentrations des tubes étalons

I.2.2.1.1 Tableau de dilution

I.2.2.1.2 Calcul des concentrations des tubes étalon

I.2.2.2 Réalisation de la courbe d'étalonnage

I.2.2.2.1 Manipulation

I.2.2.2.1.1 Préparation de la solution mère

I.2.2.2.1.2 Préparation de la solution intermédiaire et fille

I.2.2.2.1.3 Préparation des tubes étalon

I.2.2.2.1.4 Détermination des densités optiques

I.2.2.2.1.5 Tracé de la courbe d'étalonnage

- Détermination de l'équation

I.2.3 Traitement des animaux par la sulfadiméthoxine

I.2.4 Prélèvement du sang

I.2.5 Dosage plasmatique de la sulfadiméthoxine

CHAPITRE II RESULTATS

CHAPITRE III INTERPRETATION ET DISCUSSION

III.1 Interprétation

III.1.1 Concentrations plasmatiques

III.1.2 Analyse pharmacocinétique

III.2 Discussion

III.3 Adaptation d'une posologie

CONCLUSION GENERALE

BIBLIOGRAPHIE

**SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE
DAKAR**

" Fidèlement attachée aux directives de Claude BOURGELAT,
Fondateur de l'Enseignement Vétérinaire dans le monde,
je me 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. "

L E C A N D I D A T

VU
RECTEUR
ECOLE INTER-ETATS
SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRES

LE PROFESSEUR, RESPONSABLE
DE L'ECOLE INTER-ETATS DES
SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES

VU
MOYEN
DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE PHARMACIE

LE PRESIDENT DU JURY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER _____
DAKAR, LE _____

LE RECTEUR, PRESIDENT DE L'ASSEMBLEE DE
L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR