

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP - DAKAR

ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES
E. I. S. M. V.

ANNEE 1993



N° 08

PHARMACOCINETIQUE DE LA SULFADIMETHOXINE CHEZ LES CAPRINS

ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRES DE DAKAR
BIBLIOTHEQUE

THESE

présentée et soutenue publiquement le 12 Juin 1993
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

par

Boubacar DIATTA

né le 1er Avril 1965 à THIONCK-ESSYL (Sénégal)

- Président du Jury : Monsieur René NDOYE
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
- Directeur et Rapporteur de Thèse : Monsieur François Adébayo ABIOLA
Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar
- Membres : Madame Sylvie GASSAMA
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
- Monsieur Moussa ASSANE
Professeur Agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

I. PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1 - ANATOMIE - HISTOLOGIE - EMBRYOLOGIE

Kondi	AGBA	Maître de Conférences Agrégé
Jacques	ALAMARGOT	Assistant
Brahim	KABOUL	Moniteur

2 - CHIRURGIE - REPRODUCTION

Papa El Hassan	DIOP	Maître de Conférences Agrégé
Kalidou	BA	Moniteur
Latyr	FAYE	Docteur Vétérinaire

3 - ECONOMIE - GESTION

Hélène	FOUCHER	Assistante
--------	---------	------------

4 - HYGIENE ET INDUSTRIE DES DENREES

ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE (HIDA OA)

Malang	SEYDI	Maître de Conférences Agrégé
Adama Abdoulaye	THIAM	Moniteur
Papa Ndary	NIANG	Docteur Vétérinaire

5 - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Justin Ayayi	AKAKPO	Professeur titulaire
Jean	OUDAR	Professeur titulaire
Rianatou (Mme)	ALAMBEDJI	Assistante
Komi A.E.	GOGOVOR	Moniteur
Souaïbou	FAROUGOU	Docteur Vétérinaire

6 - PARASITOLOGIE-MALADIES PARASITAIRES-ZOOLOGIE

Louis Joseph	PANGUI	Maître de Conférences Agrégé
Papa Ndéné	DIOUF	Moniteur
Bassirou	BONFOH	Docteur Vétérinaire

7 - PATHOLOGIE MEDICALE-ANATOMIE PATHOLOGIE

CLINIQUE AMBULANTE

Yalacé Y.	KABORET	Maître-Assistant
Pierre	DECONINCK	Assistant
Lamboni B.	BANGUE	Moniteur
Achille	OLLOY	Docteur Vétérinaire

8 - PHARMACIE - TOXICOLOGIE

François A.	ABIOLA	Professeur titulaire
Ismaïla	KANE	Moniteur

9 - PHYSIOLOGIE - THERAPEUTIQUE - PHARMACODYNAMIE

Alassane	SERE	Professeur titulaire
Moussa	ASSANE	Maître de Conférences Agrégé
Kossi	MABALO	Moniteur

10 - PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Germain Jérôme	SAWADOGO	Professeur titulaire
Désiré Marie A.	BELEMSAGA	Moniteur
Baba Traoré	FALL	Docteur Vétérinaire

11 - ZOOTECHEMIE - ALIMENTATION

Gbeukoh Pafou	GONGNET	Maître-Assistant
Ayao	MISSOHO	Assistant
Souleymane	SAKANDE	Moniteur

.../...

II. PERSONNEL VACATAIRE (prévu)

- BIOPHYSIQUE

René	NDOYE	Professeur titulaire Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. Anta DIOP de DAKAR
Alain	LECOMPTE	Maître de Conférences Associé 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 - AGROPEDOLOGIE

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

- PATHOLOGIE DU BETAIL

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

- ECONOMIE

Cheikh	LY	Docteur Vétérinaire - Chercheur FAO - BANJUL
--------	----	---

- AGRO-PEDOLOGIE

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
----------	-------	--

III. 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)
----	--------------	---------------------------------------

- PATHOLOGIE DES EQUIDES ET CARNIVORES

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

- ZOOTECHE - ALIMENTATION

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

- ALIMENTATION

R.	PARIGI-BINI	Professeur Université de PADOUE (Italie)
----	-------------	---

R.	GUZZINATI	Docteur Université de PADOUE (Italie)
----	-----------	--

.../...

- CHIRURGIE

A. CAZIEUX Professeur
ENV - TOULOUSE (France)

- OBSTETRIQUE

A. MAZOUZ Maître-Assistant
Institut Agronomique et
Vétérinaire HASSAN II - (Rabat)

- DENREOLOGIE

J. ROZIER Professeur
ENV - ALFORT (France)

A. ETTRIQUI Professeur
ENMV SIDI THABET (Tunisie)

- PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

P. BENARD Professeur
ENV - TOULOUSE (France)

- PHARMACIE

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

- TOXICOLOGIE

G. SOLDANI Professeur
Université de PISE (Italie)

DEDICACES

GLOIRE A ALLAH LE TOUT-PUISSANT, LE MISERICORDIEUX
BENI SOIT SON PROPHETE MAHOMET (Paix et Salut sur Lui)

JE

DEDIE

CE

TRAVAIL...

- //-) Mon Père et à Ma Mère
Ce travail est le fruit de l'amour et de la sollicitude dont vous entourez chacun de vos enfants. Il ne constitue qu'une goutte dans l'océan de mon infinie reconnaissance.
Eternel amour familial.
- //-) Mes Frères et Soeurs
L'union fait la force. Ce travail est le vôtre.
- //-) Mon Oncle Lamine DIATTA (in Mémorium)
Ouvrer toute la vie pour la réussite de son neveu et ne pas être là au moment des récompenses ne peut être que la volonté divine.
Tes conseils et tes encouragements resteront pour moi une référence.
Ce travail honore ta postérité.
Que ton âme repose en paix.
- //-) Ma Tante ASSOME (in memorium)
Que la mort prive de la raison de fierté qu'elle serait en droit de trouver dans ce modeste travail.
Tu a été une seconde maman pour moi.
Aujourd'hui plus que jamais à toi.
Que Dieu t'accueille dans son Paradis.
- //-) Mes Tuteurs Adjudent Malamine DIATTA ; Gendarme Ousmane DIEDHIOU et familles
Puisse ce travail être pour vous un motif de fierté.
- //-) Mes Cousines et Cousins.
Pour l'unité de la famille.
- //-) Mon amie Hélène et à sa soeur Béatrice.

.../...

//-) Mes amis d'enfance

Samba, Véricore, Almamy, Lamine....

//-)ux Docteurs L. SINA, I. NIAMADIO, V. NDIAYE, M. GOUDIABY, B. DIEDHIU

Affection et respect.

//-) La Promotion Birago DIOP

//-) L'A.E.V.S.

//-) L'A.E.V.D.

//-) L'Association des étudiants de Thionck-Essyl

//-) Mon Village

//-) Mon Pays le Sénégal

REMERCIEMENTS

//-)u Professeur Germain SAWADOGO
Pour votre précieux concours dans la réalisation de ce travail.

//-)u Professeur Mouhamadou DIOP dit SALL
Pour nous avoir permis de disposer du matériel nécessaire pour achever ce travail. Vous n'avez ménagé aucun effort pour nous faciliter la tâche lors de notre passage dans votre Laboratoire.
Respectueuses reconnaissances.

//-) P.A. DIAW, I. KANE, Anne-Marie, TRAORE
Vous m'avez été d'un concours précieux dans la réalisation des prélèvements et de leur dosage. Votre disponibilité et votre amour du travail m'ont beaucoup marqué.
Recevez ici nos vives remerciements.

A NOS MAITRES ET JUGES

- Le Professeur René NDOYE

Vous avez accepté avec un plaisir manifeste de présider notre jury de thèse. Votre volonté inébranlable de contribuer à l'émergence des ressources humaines scientifiques de qualité dans nos pays, est connue de tous. Veuillez trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

- Le Professeur François Adébayo ABIOLA

Vous avez inspiré et porté ce travail sur les fonts baptismaux. Travailler sous votre direction a été émerveillement perpétuel. Votre entière disponibilité, votre grande rigueur scientifique et votre humilité ont exalté notre curiosité et forcé notre admiration. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance

- Le Professeur Sylvie GASSAMA

La spontanéité et le plaisir avec lesquels vous avez accepté de nous juger à travers ce travail, nous ont profondément touché. Nous souhaitons que cette marque de sympathie et de confiance trouve sa justification dans cette thèse. Sincères considérations.

- Le Professeur Moussa ASSANE

Malgré vos nombreuses occupations, vous avez accepté de participer à notre jury de thèse. C'est l'occasion pour nous de vous exprimer ici toute notre reconnaissance pour le précieux enseignement que nous avons reçu de vous. Hommage respectueux.

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

SOMMAIRE

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</u>	3
CHAPITRE I : Notions fondamentales de Pharmacocinétique	4
CHAPITRE II : Pharmacie chimique et biologique de la sulfadiméthoxine (SDMTX).....	37
<u>DEUXIEME PARTIE - TRAVAUX EXPERIMENTAUX</u>	49
CHAPITRE I : Matériel et méthode	50
CHAPITRE II : Résultats	62
CHAPITRE III : Interprétation et discussion	69
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	72
BIBLIOGRAPHIE	75
INDEX	84
TABLE DES MATIERES	86

INTRODUCTION

Les notions qui, jusqu'à ces 20 dernières années servaient à l'étude des médicaments, basées sur la pharmacodynamie, (l'effet du médicament sur l'organisme), et sur le pouvoir antimicrobien, ont subi une transformation radicale par l'apparition dans ce domaine de la pharmacocinétique.

L'étude classique, telle qu'elle a été réalisée apparaît actuellement insuffisante. Cela ne veut pas dire qu'elle n'apporte pas une contribution utile mais parce que, outre l'activité thérapeutique d'un médicament, il faut éventuellement considérer ses effets toxiques, car il est pratiquement impossible d'obtenir des aliments d'origine animale ne contenant aucun résidu pharmaceutique. Il en résulte l'urgent besoin de méthodes permettant de connaître la difficile équation risque/sécurité des médicaments vétérinaires.

Aujourd'hui, la pharmacocinétique, basée sur le dosage des médicaments dans les liquides biologiques en vue de suivre leur séjour dans l'organisme, nous permet de rassembler les notions essentielles relatives à l'étude des médicaments, afin d'en assurer la réalisation avec le maximum de sécurité pour l'animal malade et le consommateur des denrées d'origine animale, et avec toute la rigueur scientifique nécessaire pour en dégager des conclusions valables.

Ce travail s'inscrit dans une perspective, à savoir la détermination des caractères cinétiques de la sulfadiméthoxine chez les caprins.

Il faut signaler que cette étude est le prolongement d'un travail effectué au niveau du service de Pharmacie et Toxicologie de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (E.I.S.M.V.) en 1992, sur les ovins. En effet, du fait de l'identité du schéma posologique entre les ovins et les caprins, nous avons voulu savoir si l'on pouvait appliquer la même posologie aux caprins et aux ovins.

Dans une première partie consacrée à une étude bibliographique, il nous a paru nécessaire de rappeler quelques notions de pharmacocinétique et quelques connaissances sur la sulfadiméthoxine.

La deuxième partie est consacrée exclusivement à l'étude expérimentale.

PREMIERE PARTIE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Cette partie comprend deux chapitres :

- Chapitre 1 : Notions fondamentales de pharmacocinétique.
- Chapitre 2 : Pharmacie chimique et biologique de la sulfadiméthoxine.

CHAPITRE I - NOTIONS FONDAMENTALES DE PHARMACOCINETIQUE

On entend par pharmacocinétique, le devenir dans le temps, le sort que le médicament subit dans l'organisme. Elle comprend l'étude de son passage à travers les membranes biologiques (absorption), sa distribution dans les divers tissus, les biotransformations qu'il peut subir dans les organes et son élimination.

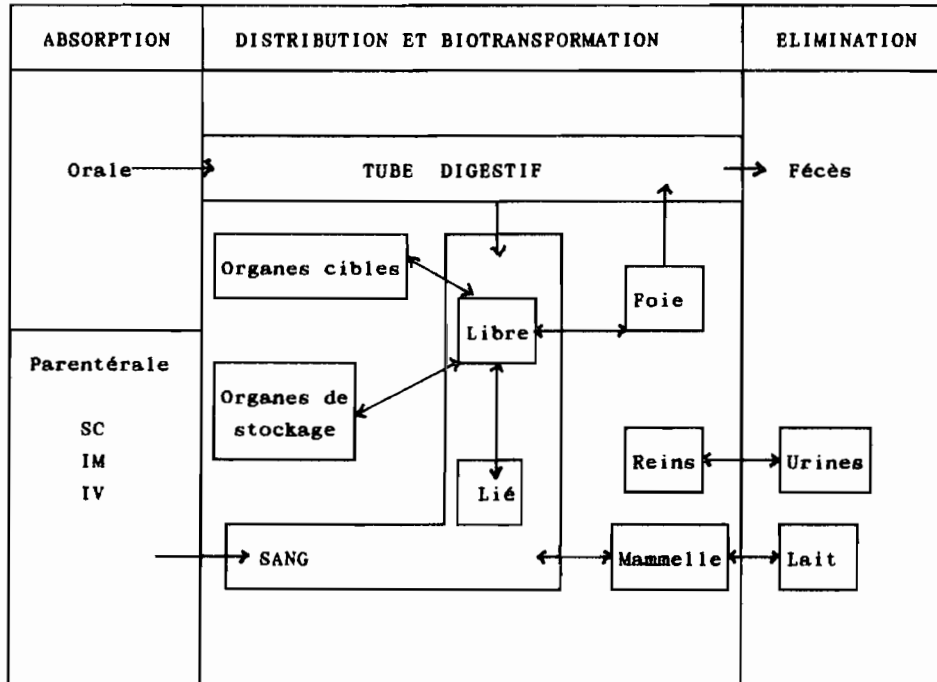
Cette discipline présente un intérêt particulier car elle permet, d'une part, de calculer d'une manière rationnelle les posologies et d'apporter, d'autre part, les éléments d'information nécessaires à la détermination du temps d'attente, c'est-à-dire, du délai à respecter entre l'administration du médicament à l'animal et la consommation des denrées qu'il produit afin de garantir que celles-ci ne contiennent pas de résidus de principes actifs pouvant présenter un danger pour la santé du consommateur.

Lorsqu'un médicament pénètre dans l'organisme, quelle que soit sa voie d'entrée, il parvient d'abord 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.

Absorption, distribution, biotransformation et élimination constituent les quatre principales étapes de la pharmacocinétique.

Le schéma n°1 décrit le trajet d'une substance médicamenteuse.

schéma 1 : schéma général du devenir des médicaments dans l'organisme



I. RESORPTION

C'est l'entrée du médicament dans l'organisme, c'est-à-dire dans le sang. Donc on ne parlera pas de résorption dans le cas d'une administration intraveineuse.

Cette résorption consiste en des transferts entre les membranes cellulaires. Les membranes biologiques sont de nature lipoprotéique avec une bicouche monomoléculaire de glycérophospholipides qui sont disposés de telle sorte que les pôles polaires soient tournés vers l'extérieur et les pôles apolaires vers l'intérieur de la membrane.

Compte tenu de cette structure, la traversée des membranes biologiques se fera selon deux principes fondamentaux : les transports passifs et le transport actif.

I.1. Transports passifs

I.1.1. Diffusion passive

La pénétration des molécules à travers la couche lipoprotéique se fait par simple dissolution et le passage à la faveur du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane. Les molécules migrent du milieu où elles sont le plus concentrées vers le milieu où elles sont le moins concentrées jusqu'à l'équilibre de part et d'autre de la membrane.

Par conséquent, les substances qui vont traverser seront les substances liposolubles, les substances peu polaires ou très peu ionisées.

A l'inverse, les substances hydrosolubles, polaires et ionisées, vont pénétrer très peu. Ceci explique la mauvaise absorption des acides forts et des bases fortes par voie digestive.

Ainsi, la polarité influence le passage transmembranaire et conduit à deux notions très importantes : le pH du milieu et le pKa de la substance.

De très nombreux médicaments ou toxiques sont des acides faibles. A l'état non ionisé, ces substances sont en général liposolubles ; ce qui entraîne qu'elles vont bien diffuser à travers les membranes ; au contraire lorsqu'elles sont sous forme ionisée, elles pénètrent très peu les membranes cellulaires.

Le degré d'ionisation de ces substances est fonction du pH du milieu et du pKa de la substance.

Un acide sera d'autant moins ionisé que le milieu est acide. Donc la pénétration d'un acide faible sera très facile en milieu acide.

Pour une base faible, l'influence du pH se fait en sens inverse. En effet, c'est en milieu basique que leur diffusion est favorisée.

I.1.2. Filtration

C'est le passage des molécules à travers les pores membranaires (diamètre = 4Å) ou les espaces intercellulaires suivant le gradient de concentration. En raison de la nature protéique des pores et des espaces intercellulaires, et de la présence des structures hydrophiles sur leur face externe, ce sont surtout des molécules hydrosolubles ou à un moindre degré liposolubles de poids moléculaire faible qui vont utiliser ce mode.

Cette filtration s'observe au niveau des capillaires sanguins et au niveau du rein où on trouve la filtration glomérulaire.

I.2. Transport actif

Il désigne le passage de molécules naturelles comme les acides aminés, les ions, les sucres à travers les membranes cellulaires grâce à l'intervention de molécules transporteuses spécifiques. Ce processus nécessite de l'énergie et peut se faire contre le gradient de concentration.

Pour que ce processus marche pour un composé exogène, il faut que ce composé présente une analogie structurale avec des molécules naturelles parce que cette modalité n'existe que pour les substances naturelles.

I.3. Biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament se définit comme étant la quantité de médicament qui atteint la circulation générale et par la vitesse avec laquelle elle arrive dans le sang en rapport avec la dose administrée.

On ne peut pas parler de biodisponibilité lors d'une administration intraveineuse puisque le principe actif est directement introduit dans la circulation générale. On parlera de biodisponibilité pour les médicaments administrés par les autres voies.

La biodisponibilité ainsi définie n'est qu'une quantification de la résorption mais ceci ne présage en rien de la quantité de principe actif qui arrive au niveau du site d'action. A quoi sert une bonne biodisponibilité si le médicament ne peut pas atteindre le lieu d'action ?

Par exemple pour un animal atteint de méningite, l'intérêt c'est de connaître la quantité du médicament dans le liquide céphalo-rachidien et non sa quantité dans le sang.

Donc la biodisponibilité dans l'idéal d'un médicament représente la fraction du principe actif arrivée au niveau du site d'action et la vitesse avec laquelle cette fraction y arrive.

Cette deuxième définition est difficilement réalisable chez l'Homme car il est difficile de faire des ponctions dans le liquide céphalo-rachidien pour déterminer la concentration du médicament. Cette concentration ne peut être connue que de façon indirecte.

Pour de très nombreux médicaments, on a montré qu'il existe une certaine relation entre les concentrations sanguines et l'activité pharmacologique, ce qui entraîne que les concentrations sanguines sont un bon reflet de l'activité au niveau du site. Cette action thérapeutique va débiter d'autant plus vite que le seuil de concentration plasmatique va être atteint plus rapidement et donc dépend de la vitesse de résorption.

1.3.1. Evaluation de la biodisponibilité

L'évaluation de la biodisponibilité consiste à déterminer :

- la quantité du principe actif dans le sang,
- la vitesse avec laquelle il arrive dans le sang.

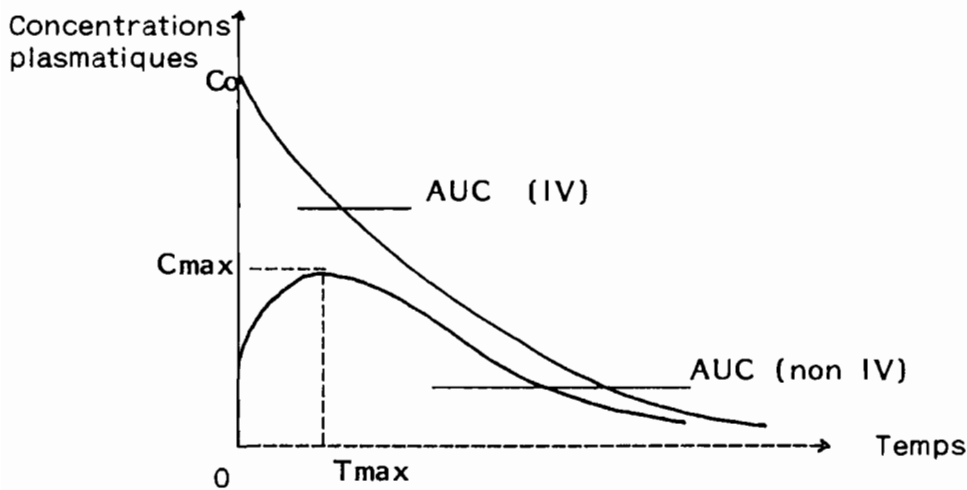
1.3.1.1. Evaluation de la quantité du principe actif dans le sang

Elle est basée sur la loi de DOST, 1958, qui dit que : quelle que soit la voie d'administration et quel que soit le nombre de compartiments de distribution dans l'organisme, la quantité résorbée est toujours proportionnelle à la surface sous la courbe des concentrations sanguines.

1.3.1.1.1. Aire sous la courbe

On administre un médicament à un animal et on trace la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (figure 1).

Figure 1 : Surface sous la courbe d'un principe actif après administration par deux voies; IV et non IV.



ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MÉDECINE
VÉTÉRINAIRES DE DAKAR
BIBLIOTHEQUE

On pourra déterminer :

1. La biodisponibilité relative : qui a pour but de comparer la résorption d'un même principe actif administré par la même voie sous forme galénique différente (comprimés, sirop, ...) ; ceci permet d'apprécier une forme galénique.

$$FR = \frac{\text{AUC comprimés}}{\text{AUC sirop}} \times 100$$

FR = biodisponibilité relative exprimée en p.100.

2. La biodisponibilité systémique qui désigne la fraction du médicament qui, après résorption, atteint la circulation générale.

$$F = \frac{\text{AUC (non IV)}}{\text{AUC (IV)}} \times \frac{\text{Dose (IV)}}{\text{Dose (non IV)}} \times 100$$

F = biodisponibilité systémique exprimée en p.100.

1.3.1.2. Evaluation de la vitesse de transfert au niveau du sang

Elle est déterminée par la mesure de deux paramètres :

- mesure de la valeur du pic de concentration sanguine maximale : Cmax,
- mesure du temps maximal qui va permettre d'atteindre ce Cmax : Tmax.

1.3.2. Facteurs de variation de la biodisponibilité

1.3.2.1. Facteurs physiques et chimiques relatifs au principe actif

1.3.2.1.1. Taille des particules ou granulométrie

Plus la taille des particules est faible, plus la vitesse de dissolution dans le tube digestif est grande et plus le médicament est absorbé parce que la surface de contact dans le tube digestif va être plus importante.

1.3.2.1.2. Etat cristallin

De nombreux médicaments se présentent soit sous forme cristalline, soit sous forme amorphe (poudre pulvérulente). Les formes cristallines sont généralement moins hydrosolubles que les formes amorphes correspondantes.

1.3.2.2. Facteurs relatifs à la forme pharmaceutique

1.3.2.2.1. Nature des formes galéniques

On peut classer les formes pharmaceutiques administrées per os en fonction de la rapidité de résorption du principe actif.

Il faut savoir que lorsqu'on administre un médicament par voie orale, c'est le plus souvent les solutions aqueuses sous forme de gouttes, sirop qui sont les plus biodisponibles. Ensuite, les suspensions, les poudres, les gélules, les comprimés nus et comprimés enrobés.

1.3.2.2.2. Nature de l'excipient

On remarque que les excipients les plus hydrosolubles donnent une plus grande biodisponibilité. Ceci entraîne des accidents de surdosage lorsqu'on remplace un excipient par un autre beaucoup plus hydrosoluble.

1.3.2.2.3. Technique de fabrication

La quantité de liants, la force de compression des particules vont influencer la dissolution du principe actif et donc de la biodisponibilité.

1.3.2.3. Facteurs relatifs à l'animal traité

1.3.2.3.1. Etat pathologique

Toutes les études de biodisponibilité sont faites chez l'animal sain.

Mais si on administre la sulfadiméthoxine à un veau qui a une diarrhée, la biodisponibilité n'est que de 50 % tandis qu'elle est de 70 % chez le veau sain.

1.3.2.3.2. Particularités anatomiques

Les particularités anatomiques fonctionnelles peuvent faire varier la biodisponibilité. En effet, la dissolution d'un principe actif dans le tube digestif d'une espèce animale va dépendre du pH, du volume, de la vitesse de vidange de l'estomac, de la viscosité des sécrétions digestives.

Compte tenu de tous ces facteurs qui peuvent influencer la biodisponibilité, notamment la nature de l'excipient (42), la technique de fabrication, la nature des formes galéniques, on peut bien comprendre que sur le plan de l'hygiène alimentaire des denrées d'origine animale, des spécialités pharmaceutiques différentes qui renferment le même principe actif, peuvent avoir des délais d'attente différents car une meilleure biodisponibilité entraîne une réduction de la posologie, donc du délai d'attente.

II. DISTRIBUTION

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

- une forme libre hydrosoluble qui pourra diffuser dans les organes et tissus,
- 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 aussi soumise aux lois du passage à travers les membranes biologiques.

II.1. Transport sanguin

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

Seule la forme non liée aux protéines est diffusible. La forme liée demeure dans le sang, son poids moléculaire (médicament + protéines) étant devenu trop élevé 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 aux protéines plasmatiques auront une action prolongée et vont constituer des formes retard naturelles (22).

Forme libre + Protéines plasmatiques \rightleftharpoons Forme liée
--

II.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 plupart des substances par diffusion passive.

Il convient de distinguer deux types de compartiments de distribution des substances médicamenteuses dans l'organisme :

- un compartiment très irrigué où la quantité de la substance fixée sera au moins momentanément plus grande et comprenant les organes les plus irrigués : poumons, foie, reins, cerveau et cœur (tableau 1) ;
- un compartiment peu irrigué constitué par certains muscles, le tissu adipeux et qualifié de tissu profond ; ce compartiment reçoit peu de produit, ce qui rend difficile le traitement des infections localisées dans ces organes.

Tableau 1 : Taux de vascularisation de quelques organes
Source : MAMADOU ALI (35)

Organe	Débit sanguin local (% de l'ondée cardiaque)	Poids organe par rapport au poids corporel
Rein	25 %	0,5 %
Foie	25 %	2 %
Cerveau	15 %	2 %
Muscle	15 %	40 %
Peau	5 %	7 %
Tissu adipeux	1 %	15 %

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

La molécule médicamenteuse, une fois distribuée dans les différents organes et tissus, va être exposée à des agressions chimiques qui vont transformer cette molécule : ce sont les biotransformations.

III. BIOTRANSFORMATIONS

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 font intervenir un certain nombre d'organes comme le foie, le rein, le tube digestif (par ses sécrétions et sa flore digestive), les poumons, le plasma....

Les nombreuses réactions de transformation localisées pour une grande partie dans le foie ont pour effet de faciliter l'élimination des substances médicamenteuses ou toxiques en augmentant leur hydrosolubilité.

Le plus souvent, ces biotransformations aboutissent à une inactivation des composés concernés ou à une augmentation de leur activité ou de leur toxicité (22).

On distingue deux grands groupes de réactions :

- les réactions de dégradation,
- les réactions de conjugaison (22).

III.1. Réactions de dégradation

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

III.1.1. Réactions d'oxydation :

Ce sont les plus importantes et ont lieu dans le foie. On distingue :

III.1.1.1. Hydroxylations

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

III.1.1.2. Oxydations

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

III.1.1.3. Désalkylations oxydatives

Elles détachent les radicaux alkyles (le plus souvent -CH₃) des atomes d'oxygène ou d'azote aboutissant à des dérivés N.O.R. (Nitrogen ohne radikal).

III.1.2. Réactions de réduction

Beaucoup moins importantes que les oxydations. Elles se font le plus souvent en anaérobiose principalement dans le foie.

Exemple : réduction des colorants azoïques en amines, illustrée par le cas historique de la sulfamidochrysoïdine, réduite en sulfanilamide, qui a conduit à la découverte des sulfamides antibactériens vers 1935.

III.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 de réactions de synthèse.

III.2.1. Réaction de glucuroconjugaison

Elle consiste en la conjugaison d'un composé exogène à un dérivé du glucose, l'acide glucuronique, préalablement activé sous forme d'uridine diphosphate de glucuronide d'aglycone (UDPGA). La réaction est catalysée par une UDP glucuronyl transférase (UDPGT).

III.2.2. Réaction d'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. 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 en position 4.

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 (35).

III.2.3. Réaction de méthylation

C'est une réaction qui consiste en la fixation de groupement méthyl ($-\text{CH}_3$) apporté sous forme de S-adenosyl méthionine.

La conjugaison des sulfamides a des conséquences en général défavorables (30) à savoir :

- la fraction acétylée est souvent inactive sur le plan anti-bactérien ;
- elle est éliminée assez rapidement et de ce fait le pourcentage urinaire de la fraction acétylée est plus fort que le pourcentage sérique ;
- la conjugaison des sulfamides peut interférer par compétition dans la conjugaison de la bilirubine.

En conclusion à ces réactions de biotransformation, nous signalons que le degré de ces biotransformations est très variable selon les sulfamides entre 10 et 60 p.100 avec les taux plasmatiques obtenus. En général, plus le taux est élevé moins il y a acétylation (30).

Les réactions de biotransformation peuvent être influencées par un certain nombre de facteurs.

III.3. 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 extrinsèques.

III.3.1. Facteurs intrinsèques

III.3.1.1. Espèce

Le facteur espèce explique les différences de sensibilité aux substances médicamenteuses. L'explication est d'ordre génétique.

III.3.1.2. 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 glucurono-conjugaison fort ou faible (22).

III.3.1.3. Sexe

D'une manière générale, les femelles semblent avoir pour la plupart des composés étudiés, un taux de biotransformation supérieur aux mâles. Cette différence serait liée aux hormones stéroïdiques (15).

III.3.1.4. Age

Il est déterminant sur le métabolisme. La différence dans les biotransformations entre les veaux nouveau-nés et les bovins adultes est largement attribuée à l'immaturation des systèmes enzymatiques de biotransformation hépatiques (14) (47) (51).

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

III.3.1.5. 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.

III.3.2. Facteurs extrinsèques

III.3.2.1. Etat physiologique

La gestation entraîne une réduction de l'activité de certains systèmes de biotransformation hépatiques, notamment des glucuroconjugaisons. En revanche on observe une forte activité enzymatique au niveau du placenta (22).

III.3.2.2. Etat nutritionnel

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

III.3.2.3. Etat pathologique

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

III.3.2.4. 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 nycthéméral, ce qui rend compte en partie des variations de sensibilité aux médicaments ou aux toxiques suivant l'horaire (chronopharmacologie, chronotoxicologie) (22).

III.3.2.5. 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 produit

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. Ces cytochromes 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 premier passage.

IV. ELIMINATION

Elle répond également aux principes généraux de passage transmembranaire comme dans les processus d'absorption et de distribution. Les voies d'élimination des médicaments vont varier selon la nature des médicaments et celle de leurs métabolites. En général, l'élimination des substances médicamenteuses se fait essentiellement par voie rénale et/ou par voie digestive, en particulier biliaire.

.../...

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

IV.1. Elimination rénale

IV.1.1. Filtration glomérulaire

Les substances médicamenteuses de poids moléculaire inférieur à 69 000 daltons vont filtrer au niveau des glomérules à travers les nombreux pores membranaires des capillaires sanguins (45).

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

IV.1.2. Réabsorption tubulaire

La réabsorption active est rare car elle ne s'applique qu'aux substances ayant une analogie structurale avec les molécules naturelles.

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 la réabsorption du fait de la 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 ; les herbivores, en général, ont tendance à éliminer plus rapidement les drogues car leur métabolisme hépatique se fait plus rapidement que chez les autres espèces (7) ; à 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 = 5,5-7), la forme non ionisée se trouvant favorisée ; par ailleurs lors de l'intoxication par ces composés, on aura intérêt à alcaliniser l'urine par administration IV de bicarbonate de Na (soluté isotonique à 14 p.1000) afin d'augmenter la forme ionisée et de favoriser l'élimination.

IV.2. Elimination digestive

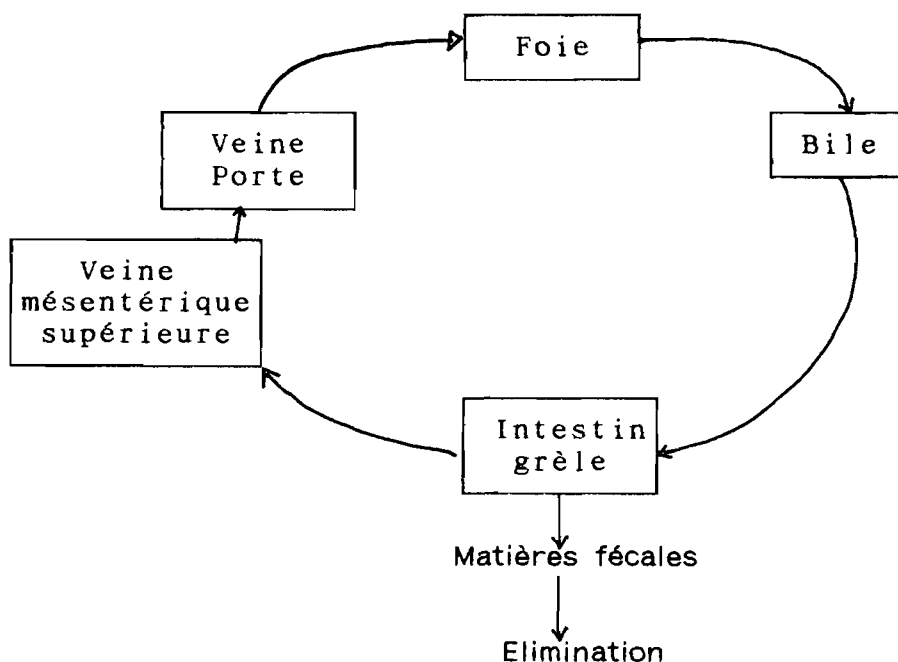
Se retrouvent dans les matières fécales, les substances non absorbées, les substances éliminées par la bile et, à un degré moindre, par les muqueuses et glandes digestives.

IV.2.1 Voie biliaire

L'élimination biliaire est un phénomène qui intervient surtout lorsque les composés 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 : schéma 2).

schéma 2 : Cycle entéro-hépatique



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

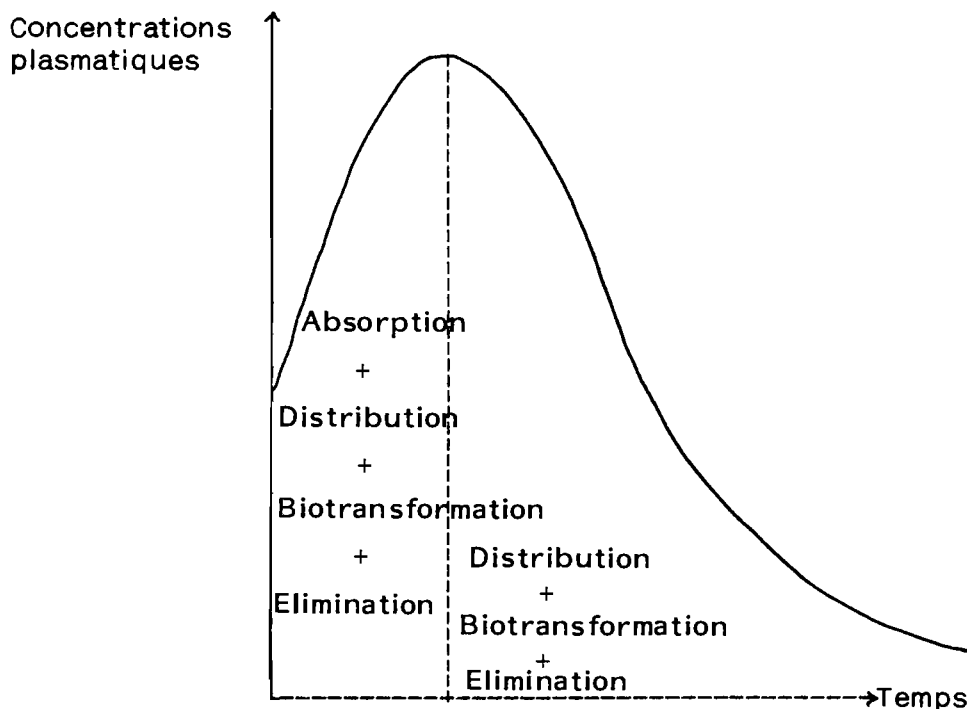
V. PARAMETRES ET MODELES PHARMACOCINETIQUES

La pharmacocinétique s'intéresse à l'étude du devenir du médicament dans l'organisme.

Cette étude est faite par la détermination des concentrations du médicament dans les liquides accessibles (sang, urine) à cause de la difficulté voire l'impossibilité d'effectuer des dosages dans chaque tissu de l'organisme.

L'établissement de la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps nous donne un bon reflet des différents processus mis en jeu (figure 2).

Figure 2 : Evolution des concentrations plasmatiques des substances médicamenteuses ou toxiques en fonction du temps après administration autre que par la voie intraveineuse



Toute substance qui est administrée dans l'organisme subit :

- dans un premier temps, les quatre processus de la pharmacocinétique mais l'absorption domine sur les autres processus ; ainsi les concentrations plasmatiques augmentent jusqu'à un maximum où le processus d'absorption est alors aussi important que les phénomènes qui concourent à la sortie du produit de l'organisme (biotransformations et élimination) ;
- dans un second temps, un pseudo-équilibre s'établit entre les concentrations plasmatiques et tissulaires ; la distribution est achevée et seuls persistent les processus de biotransformations et d'élimination.

Selon HIRTZ J. (27), la pharmacocinétique s'intéresse essentiellement à la vitesse des processus biologiques qui déterminent le devenir du médicament dans l'organisme et s'efforce d'élaborer des modèles mathématiques qui vont simuler le comportement du médicament dans l'organisme : c'est l'analyse ou théorie compartimentale.

V.1 Théorie compartimentale

Elle repose sur l'hypothèse que le médicament se répartit de manière homogène dans l'organisme et cet organisme est divisé en un ou plusieurs compartiments.

Lorsqu'un médicament est à tout instant réparti de manière homogène dans la totalité d'un volume théorique de l'organisme et que sa vitesse d'élimination suit une cinétique identique en toutes les parties du volume, on dit que ce volume constitue un compartiment pharmacocinétique de l'organisme (6) (21) (27) (34).

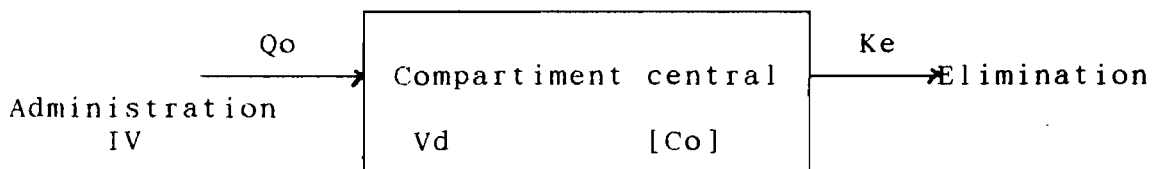
Notons que dans cette notion de compartiment, il n'y a pas nécessairement une correspondance physiologique et anatomique. Pour chacun des compartiments, on détermine un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques.

V.1.1 Modèle monocompartimental

V.1.1.1 Administration intraveineuse

Dans ce modèle monocompartimental, le médicament est administré par la voie intraveineuse et va se répartir de manière homogène dans l'organisme ; ensuite ce médicament va être éliminé par une ou plusieurs voies. Ce modèle est caractérisé par l'absence d'une phase d'absorption, le médicament étant immédiatement et entièrement disponible dans le sang.

Schéma 3 : Représentation pharmacocinétique du modèle à un compartiment ouvert



La quantité Q_0 de médicament est introduite dans le compartiment de volume V_d .

L'élimination du médicament va se faire selon une constante d'élimination K_e . Et si on représente la décroissance de la concentration plasmatique en fonction du temps, elle se fait selon une courbe exponentielle et l'équation s'écrit :

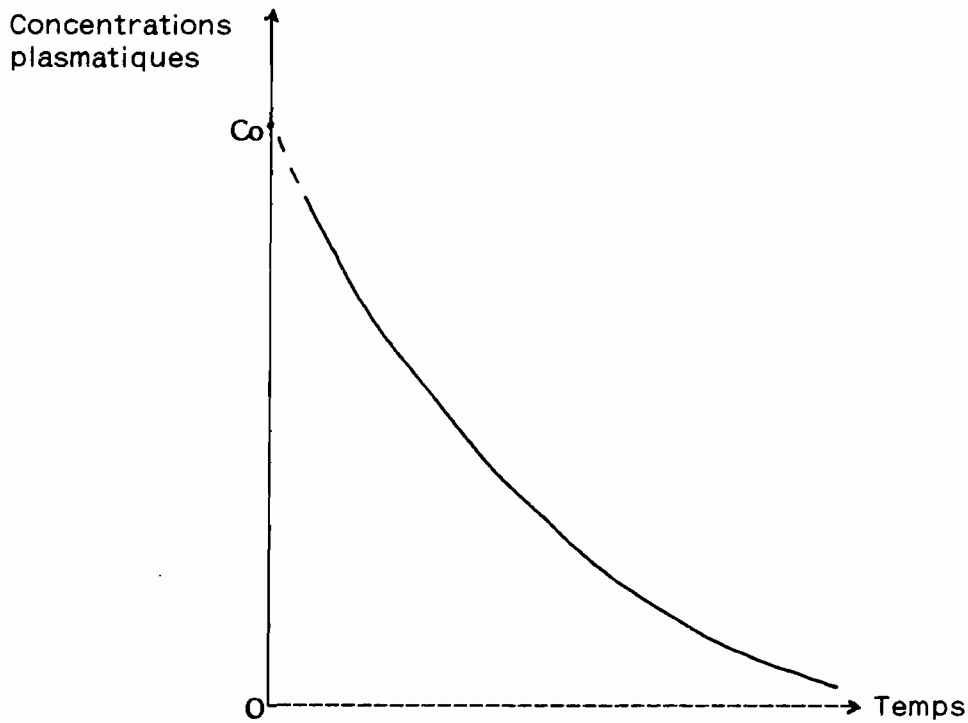
$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

C_t = concentration plasmatique au temps t .

C_0 = concentration initiale théorique

K_e = constante de la vitesse d'élimination.

Figure 3 : Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans un système monocompartimental après administration intraveineuse (coordonnées cartésiennes)

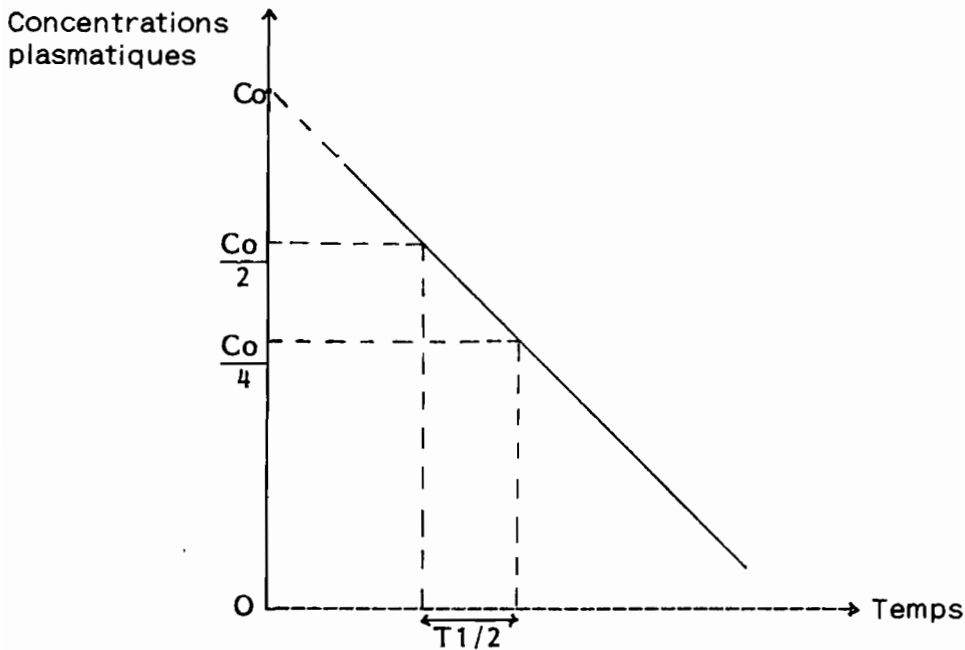


Si on change de coordonnées en portant en ordonnée le logarithme des concentrations plasmatiques et en abscisse le temps, la courbe représentative de cette élimination devient une droite et l'équation s'écrit :

$$\text{Ln } C_t = \text{Ln } C_o - K_e t$$

Cette droite va avoir comme pente $-K_e$

Figure 4 : Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans un système à un compartiment après administration intraveineuse (coordonnées semi-logarithmiques)



V.1.1.2. Paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques définissent les caractères cinétiques d'un principe actif. Ils caractérisent une molécule et non un médicament.

Ces paramètres sont calculés à partir des courbes d'évolution des concentrations plasmatiques (et non tissulaires) 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.

V.1.1.2.1. Temps de demi-vie d'élimination

C'est le temps au bout duquel la concentration sanguine du principe actif diminue de moitié. Ce temps va caractériser la persistance d'un médicament dans l'organisme donc la durée d'action.

Une demi-vie plasmatique courte chez une espèce animale donnée va indiquer le plus souvent que la substance est faiblement liée aux protéines sanguines et qu'elle va être facilement éliminée puisque la forme libre, de taille réduite, va subir la filtration glomérulaire.

Le temps de demi-vie est à prendre en considération dans la détermination de la posologie.

$$T_{\frac{1}{2}} E = \frac{\text{Ln } 2}{K_e} = \frac{0,693}{K_e}$$

$T_{\frac{1}{2}} E$ = temps de demi-vie d'élimination = temps de demi-vie plasmatique

K_e = constante de la vitesse d'élimination .

V.1.1.2.2. Volume apparent de distribution

C'est le volume de liquide biologique théorique nécessaire pour contenir la quantité totale de médicament présente dans l'organisme, si ce médicament se répartissait de façon homogène à une concentration égale à celle existante dans le sang.

$$V_d = \frac{Q_0}{C_0} \quad (l/kg)$$

Q_0 = dose administrée

C_0 = concentration plasmatique théorique du médicament à t_0 .

Ce volume de distribution va renseigner sur l'importance de la diffusion du médicament dans l'organisme. Plus le V_d est important plus la substance diffuse dans les tissus. Mais dans certains cas les V_d physiologiques sont sans justification.

V.1.1.2.3. Clairance plasmatique

C'est la fraction du volume de sang (ou plasma) épurée de toute la substance par unité de temps.

$$Cl = V_d \cdot K_e \quad (l/h \text{ ou } ml/mn)$$

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 sortes de clairances :

- la clairance plasmatique représente le volume total de plasma épuré de la substance médicamenteuse par unité de temps ;
- la clairance rénale représente le volume de plasma épuré par les reins, de la substance médicamenteuse par unité de temps,
- 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.

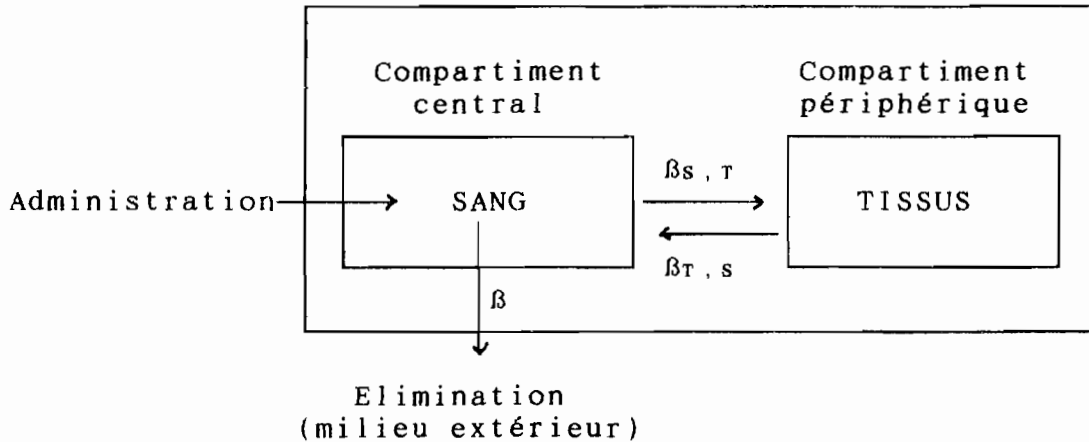
Il est à signaler que ces clairances peuvent varier chez des sujets ayant une activité métabolique modifiée : sujets jeunes, âgés ou malades.

V.1.2. Modèle bicompartimental

Dans ce cas, le médicament introduit dans le compartiment central se distribue entre celui-ci et un compartiment périphérique (schéma 4). Il s'établit un équilibre entre ces deux compartiments qui dépend à la fois des concentrations atteintes dans chacun d'eux et des vitesses relatives des deux transferts en sens inverse de l'un à l'autre ($\beta_{s,r}$ et $\beta_{r,s}$). Par ailleurs, il y a un processus d'élimination à partir du sang dont la vitesse dépend uniquement de la concentration sanguine. Nous désignons par β la constante de cette vitesse d'élimination. C'est l'élimination qui détermine la diminution de la concentration plasmatique en fonction du temps.

Ce modèle va beaucoup rendre compte du devenir et de l'accumulation du médicament dans certains tissus.

schéma 4 : Représentation schématique du modèle bicompartimental ouvert



V.1.2.1. Administration par voie intraveineuse

Par cette voie, la représentation en coordonnées semi-logarithmiques de la variation de la concentration plasmatique, en fonction du temps, montre deux phases (figure 5) :

- une première phase, correspondant à la phase de distribution rapide du compartiment central vers le compartiment périphérique,
- une deuxième phase, sous forme de droite, correspondant à la phase d'élimination dont la cinétique est lente.

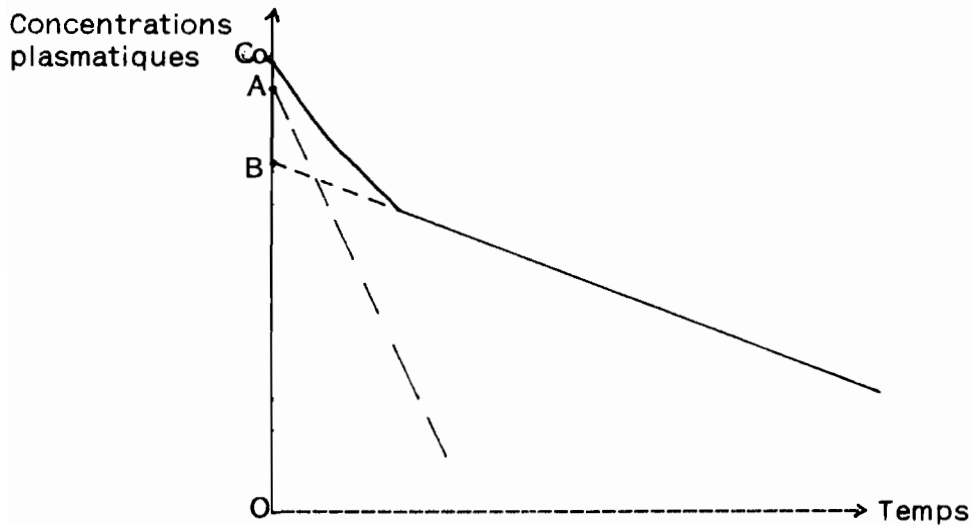
L'expression de la concentration plasmatique en fonction du temps est :

$$C_t = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t}$$

A et B sont des constantes obtenues par projection sur l'axe des ordonnées des droites de distribution et d'élimination.

- α = constante de la vitesse de distribution,
- β = constante de la vitesse d'élimination.

Figure 5 : Variation de la concentration plasmatique en fonction du temps après administration intraveineuse d'un médicament, dans un système bicompartimental (coordonnées semi-logarithmiques)



V.1.2.2. Paramètres pharmacocinétiques

V.1.2.2.1. Temps de demi-vie

- Le temps de demi-vie de distribution

$$T_{\frac{1}{2} \alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} = \frac{0,693}{\alpha}$$

- Le temps de demi-vie d'élimination

$$T_{\frac{1}{2} \beta} = \frac{\ln 2}{\beta} = \frac{0,693}{\beta}$$

.../...

V.1.2.2.2. Aire sous la courbe

Elle représente la quantité de médicament dans l'organisme.

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

V.1.2.2.3. Volume de distribution

Il existe trois techniques pour calculer le volume de distribution (Vd).(2).

- Par le volume de distribution extrapolé

$$Vd = \frac{\text{Dose IV}}{B \cdot \beta} = Vd \text{ extrapolé}$$

- Par le volume de distribution de l'aire sous la courbe

$$Vd = \frac{Co}{\beta \left(\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \right)} = Vd \cdot \text{AUC}$$

- Par le volume de distribution à l'équilibre (Steady State)

$$Vd = V_s \cdot \left(Cl + \frac{\beta_s \cdot \tau}{\beta \tau \cdot s} \right) = Vd_s$$

V_s = Volume de distribution dans le compartiment central (sang).

.../...

Le V_d extrapolé donne une valeur surestimée du volume de distribution car l'origine B n'est qu'une valeur sur les données de la phase terminale.

Le V_{dss} (à l'équilibre) sous-estime au contraire le V_d puisque le calcul ne tient compte que de la combinaison à l'état d'équilibre.

Le $V_d.AUC$ est le plus utilisé ; il utilise le calcul de l'aire sous la courbe.

V.1.2.3. Administration par voie intramusculaire.

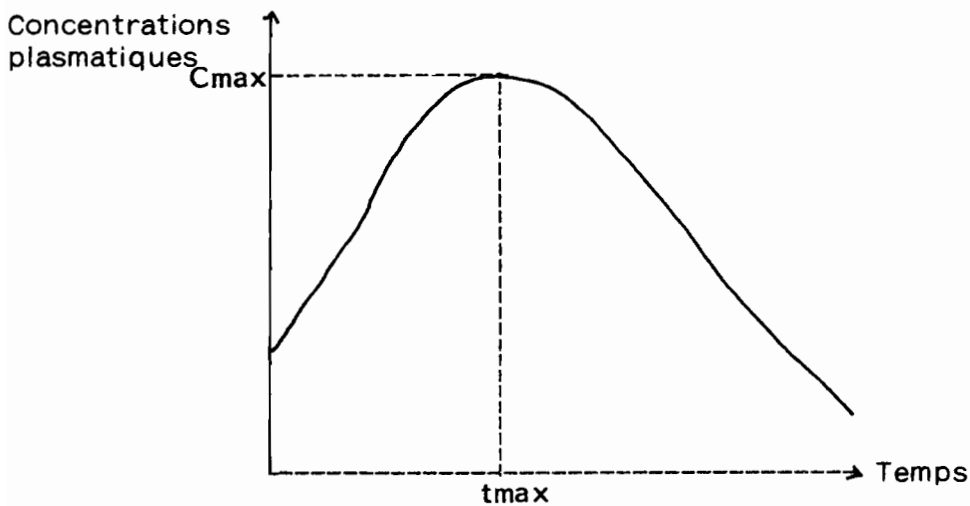
Lors d'administration intramusculaire, la concentration du médicament croît puis décroît (figure 6), ce que l'on exprime par la différence de deux fonctions exponentielles dont l'une représente la distribution et l'autre l'élimination.

$$C_t = B \cdot e^{-\beta t} - D \cdot e^{-\sigma t}$$

$B \cdot e^{-\beta t}$ = phase d'élimination

$D \cdot e^{-\sigma t}$ = phase de distribution.

Figure 6 : Modèle cinétique par voie intramusculaire



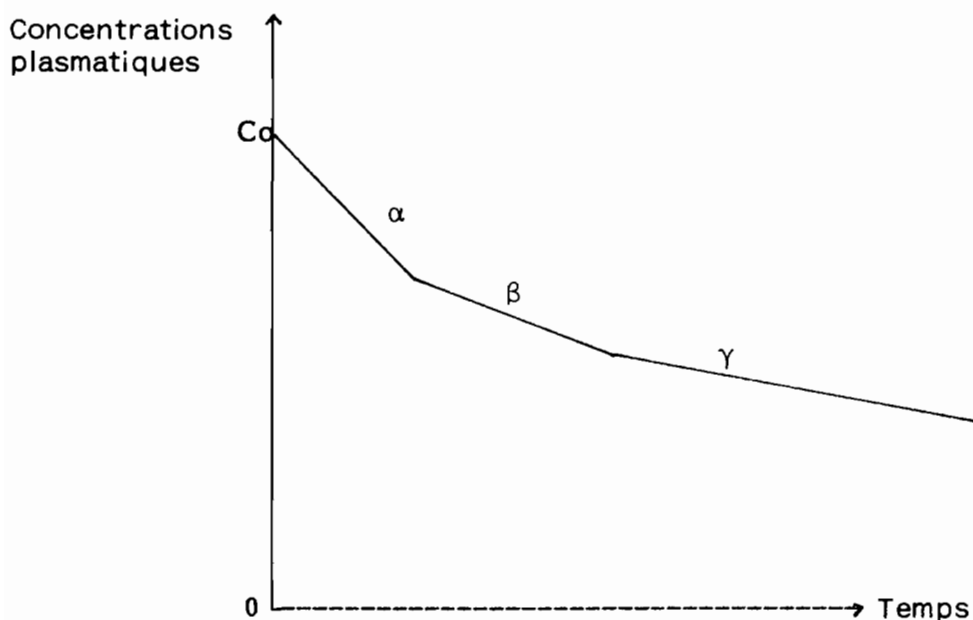
La figure montre un pic : la concentration correspondante est appelée concentration maximale C_{max} et le temps correspondant le T_{max} . En thérapeutique, ces deux données sont primordiales puisqu'elles permettent d'apprécier l'importance du pic plasmatique et le temps nécessaire à son obtention.

V.1.3. 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 plasmatiques en fonction du temps fait apparaître autant de segments linéaires qu'il y a de compartiments (cf. figure 7).

Figure 7 : Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans un modèle à trois compartiments après administration IV, (coordonnées semi-logarithmiques).



V.1.4. Adaptation de posologie

Un des objectifs de l'étude pharmacocinétique c'est de nous permettre de calculer de façon rationnelle les posologies. Le thérapeute (médecin ou vétérinaire) va chercher à établir une posologie adaptée à chaque patient de façon à maintenir les concentrations plasmatiques dans la fourchette thérapeutique.

Pour cela, l'expérimentateur observera les taux sanguins du médicament obtenu pour une dose donnée et adaptera la posologie en fonction de cette réponse.

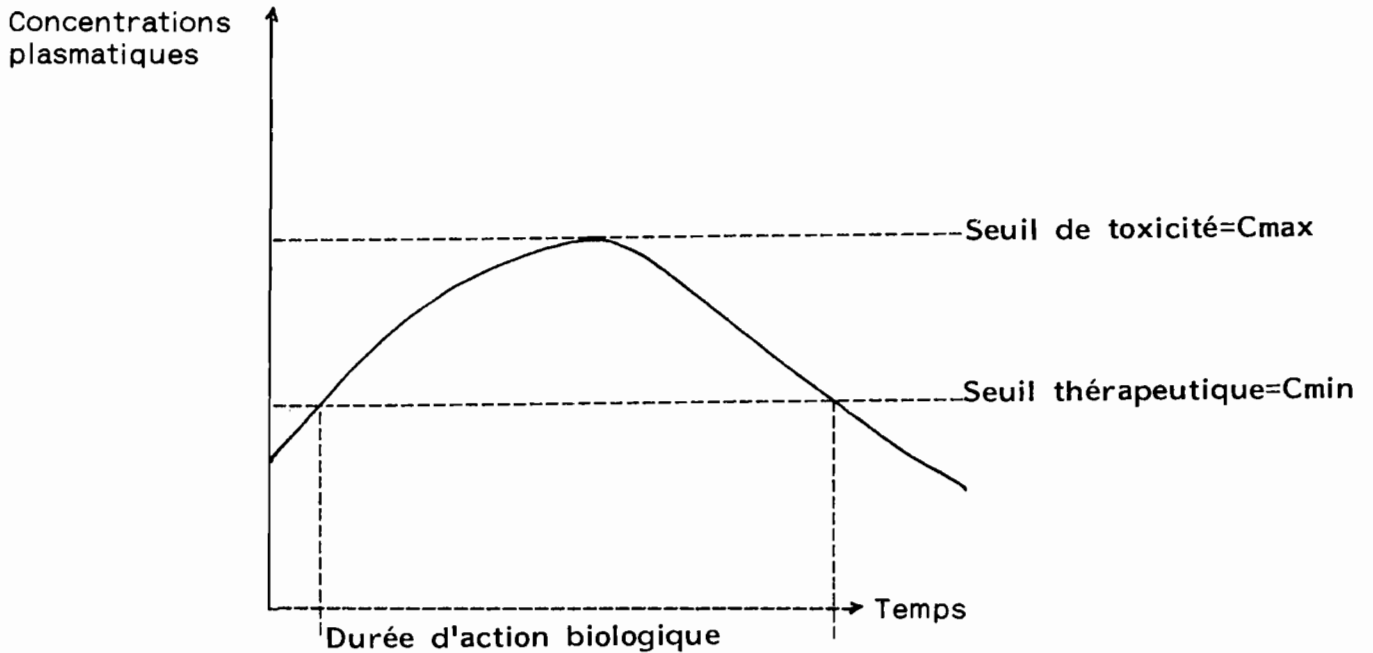
Théoriquement, l'adaptation de la posologie devrait passer par la détermination systématique des paramètres pharmacocinétiques (K_a , K_e , V_d , $t_{1/2}$, F , Cl_r). Il n'est pas cependant toujours aisé de calculer tous ces paramètres notamment le K_a , car il nécessite un nombre de prélèvements élevé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

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

1. détermination de l'intervalle thérapeutique :

Il s'agit de préciser la valeur de C_{min} (concentration plasmatique minimale) au-dessous de laquelle l'effet thérapeutique est absent ; de C_{max} (concentration plasmatique maximale) au-delà de laquelle apparaissent des effets indésirables (figure 8).

Figure 8 : Seuils des concentrations thérapeutique et toxique



Un bon choix de posologie vise à maintenir les concentrations plasmatiques du médicament entre ces deux seuils.

2. Etablissement des paramètres pharmacocinétiques du médicament après administration d'une dose unique

Les paramètres les plus utilisés sont : le volume de distribution (Vd), la clairance plasmatique (Cl), la biodisponibilité (F), le temps de demi-vie $t_{1/2}$ et les constantes de vitesse.

3. Evaluation de l'intervalle maximale de temps entre deux administrations permettant de se maintenir dans l'intervalle thérapeutique choisi.

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

$$C_{min} = C_{max} \cdot C^{-k_e \cdot t_{max}}$$

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

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

D'où $\text{Dose efficace} = C_{\min} \cdot Vd (e^{k_e \cdot t} - 1)$

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

CONCLUSION

Prescrire un médicament, c'est donc concevoir un schéma thérapeutique (choix du médicament, voie d'administration et rythme d'administration) et aussi mesurer le danger que présente ce médicament pour la santé du consommateur des denrées d'origines animales. Pour atteindre ces différents objectifs, le vétérinaire doit connaître les notions générales de pharmacocinétique qui permettent de décrire le comportement du médicament dans l'organisme.

Dans la suite de ce travail, nous essaierons d'appliquer ces notions à la molécule que nous avons choisie, à savoir la SULFADIMETHOXINE.

.../...

CHAPITRE II - PHARMACIE CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA SULFADIMETHOXINE (SDMTX)

INTRODUCTION

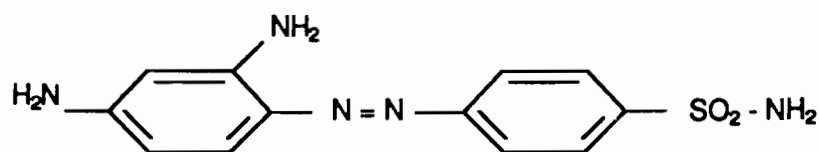
La sulfadiméthoxine est une molécule appartenant au groupe des sulfonamides antibactériennes. Ce sont des composés organiques de synthèse contenant dans leurs molécules une fonction sulfonamide ($-SO_2 - NH_2$) à l'état libre ou substituée sur l'azote (N), et doués d'une activité bactériostatique à large spectre.

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

En 1904, EHRLICH, travaillant sur des colorants azoïques émet l'hypothèse que l'action antiseptique de ces colorants est liée à leurs propriétés tinctoriales (selon EHRLICH une substance est active si elle se fixe).

En 1932, KLARER et MIEITSCH préparent un colorant rouge, la sulfamidochrysoïdine (PRONTOSIL ND) dont la structure est montrée à la figure 9.

Figure 9 : Structure de la sulfamidochrysoïdine (PRONTOSIL ND)

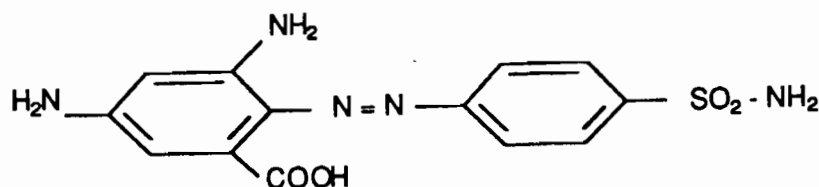


En 1935, un médecin allemand, DOMAGK (17), guidé par l'hypothèse de EHRLICH décide d'évaluer l'action antibactérienne des colorants. Ceci amena DOMAGK à évaluer l'activité *in vivo* de la sulfamidochrysoïdine. Il montra que ce colorant était efficace chez les souris lors d'une infection liée aux streptocoques. Cette action antibactérienne n'est pas observée après administration par voie parentérale mais seulement par voie orale et ce composé n'est pas actif *in vitro*.

La même année, le PRONTOSIL ND est utilisé en thérapeutique humaine (40), ainsi qu'un dérivé soluble synthétisé : la sulfachrysoïdine (RUBIAZOL ND) (figure 10).

.../...

Figure 10 : Structure de la sulfachrysoïdine

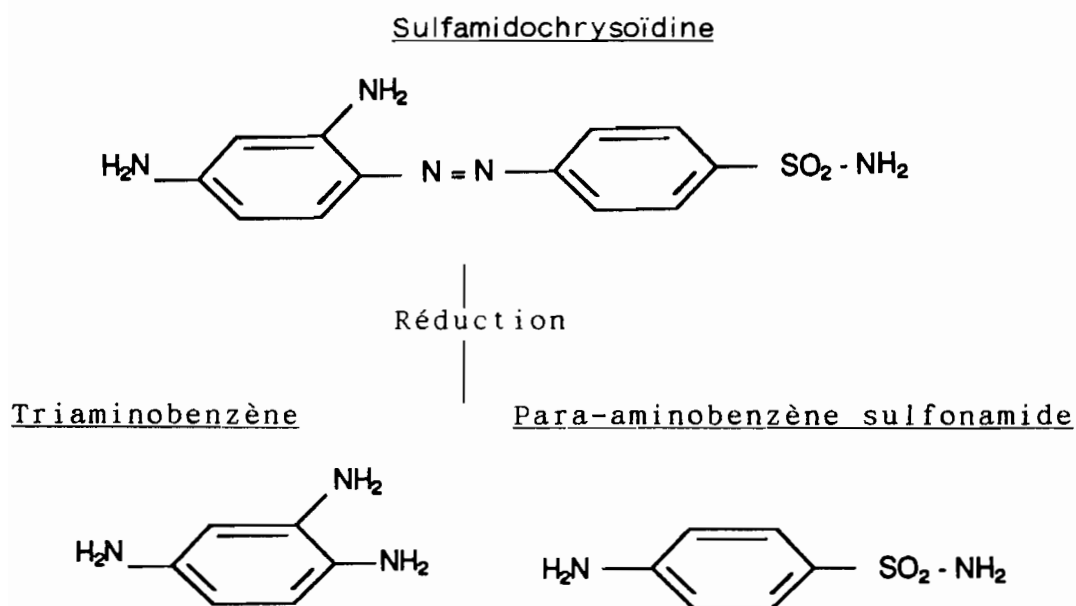


Ainsi, 1935 a marqué une date importante pour la thérapeutique anti-infectieuse.

La découverte de DOMAGK fut alors à l'origine d'importants travaux.

En 1937, à l'Institut Pasteur en France, l'équipe du Professeur FOURNEAU (Mr et Mme TREFOUEL, NITI et BOVET) (23) (24) (54) (55) détermine la fraction responsable de l'action antibactérienne dans la molécule de la sulfamidochrysoïdine, expliquant ainsi les différences d'activité en fonction des voies d'administration. Il s'agit du para-aminobenzène sulfonamide ou sulfanilamide ou 1162F. Ce composé est obtenu *in vivo* par réduction enzymatique de la liaison azoïque dans le tube digestif (figure 11).

Figure 11 : Réduction *in vivo* de la sulfamidochrysoïdine.



A l'époque, ce fut une grande découverte, car pour la première fois, on aboutit à une activation après biotransformation et aussi on venait de montrer l'existence au niveau des molécules de fractions actives.

.../...

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

Jusqu'en 1945 où l'emploi de la pénicilline s'est généralisé, les sulfamides sont les seuls produits antibactériens. La sulfanilamide constitue le premier sulfamide antibactérien découvert, le plus simple structuralement, incolore, actif *in vitro* et *in vivo*. Il fut rapidement utilisé en thérapeutique anti-infectieuse (SEPTOPLIX ND).

A partir de la sulfanilamide, de multiples dérivés diversement substitués ont été préparés de façon à accroître l'activité, la durée d'action et à diminuer la toxicité (18) (44). Parmi ceux-ci nous avons la sulfadiméthoxine qui est un sulfamide retard dont l'étude sera envisagée en deux points : la pharmacie chimique et l'étude de ses propriétés biologiques.

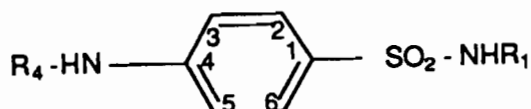
I. PHARMACIE CHIMIQUE

I.1. Structure et préparation

I.1.1. Structure

Les sulfamides sont caractérisés par un noyau benzène porteur de deux fonctions azotées en Para : une fonction sulfonamide en position 1 et une fonction amine en position 4. Ces fonctions sont diversement substituées, ce qui conduit à la formule générale de la figure 12.

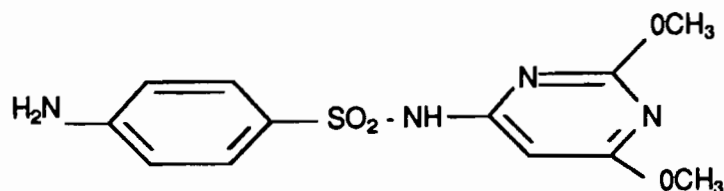
Figure 12 : Noyau benzène porteur de deux fonctions azotées en Para



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

.../...

Figure 13 : Structure de la sulfadiméthoxine



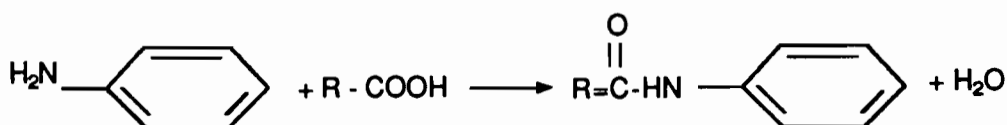
1.1.2. Principe de préparation

La synthèse des sulfamides antibactériens se réalise en général à partir d'une amine aromatique ; le plus souvent l'aniline suivant quatre phases :

1. Protection de la fonction amine par acétylation

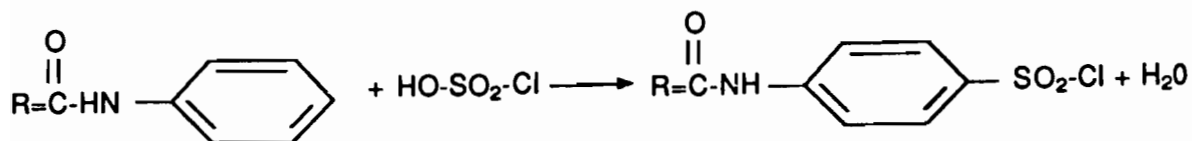
Aniline

Acétanilide



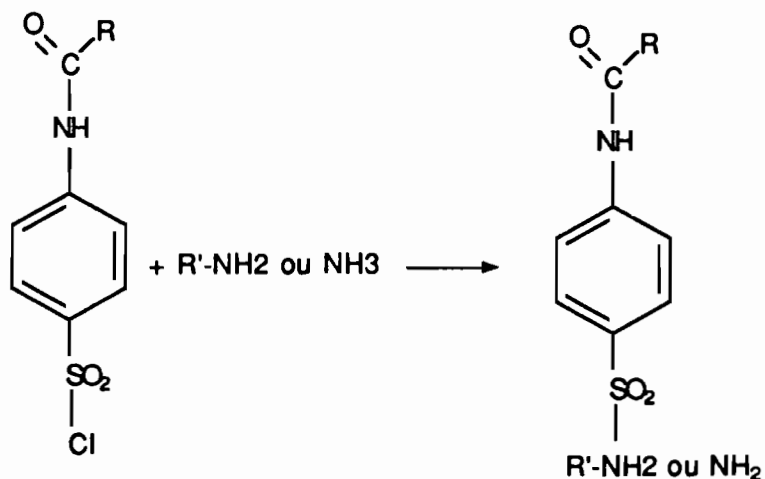
2. Préparation du sulfochlorure par action de la chlorhydrique sulfurique

Para acétamidobenzène sulfochlorure

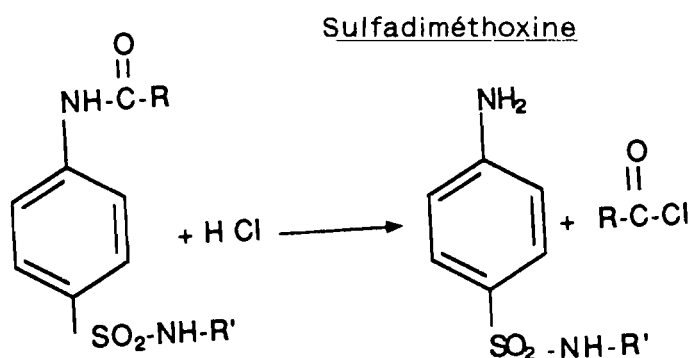


Le para-acétamido-benzène sulfochlorure constitue le produit de base pour l'obtention de nombreux sulfamides.

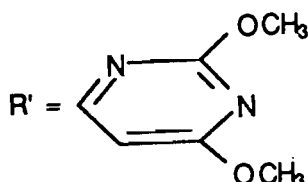
3. Condensation avec une amine ou l'ammoniaque



4. Libération de la fonction amine par hydrolyse acide

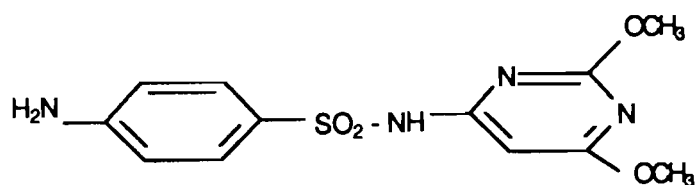


La synthèse et la fixation de R' hétérogène permet d'obtenir la sulfadiméthoxine avec :



Ainsi, la structure de la sulfadiméthoxine est la suivante :

Figure 14 : Structure de la sulfadiméthoxine



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.

1.2. Propriétés physiques et chimiques

1.2.1. Propriétés physiques

- Aspect

La sulfadiméthoxine se présente sous forme de poudre blanche cristalline, inodore et de saveur amère. Son poids moléculaire est de 310 (C₁₂ H₁₄ O₄ N₄S)

- Point de fusion

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

- Solubilité

Les sulfamides sont en général très peu solubles dans l'eau. Il existe néanmoins d'importantes variations d'un dérivé à l'autre.

Les sulfamides retard dont la sulfadiméthoxine sont pratiquement insolubles dans l'eau. La sulfadiméthoxine est par contre très liposoluble : 78,7 % (36).

Cette liposolubilité est liée à la présence des groupements méthoxy (-OCH₃) et elle est en relation avec la fixation aux protéines plasmatiques.

- Spectre UV

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

La sulfadiméthoxine présente une absorption maximale à 270 nm.

1.2.2. Propriétés chimiques

Les propriétés chimiques de la sulfadiméthoxine sont caractérisées par la présence de deux groupements fonctionnels : la fonction amine I aromatique (-NH₂) et la fonction sulfonamide (-SO₂ NH-).

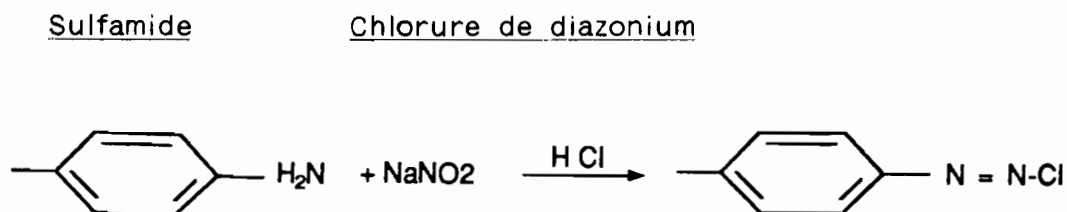
Par la fonction amine aromatique la sulfadiméthoxine a des propriétés basiques très faibles.

Par la fonction sulfonamide, elle a des propriétés acides faibles. Ces propriétés acides vont apparaître par tautomérisation (grâce aux déplacements électroniques).

La sulfadiméthoxine, comme la plupart des sulfamides, est un amphotère mais en réalité ce sont les propriétés acides faibles qui dominant. La sulfadiméthoxine se comporte comme un acide faible avec un pKa égal à 6 dans le plasma (25).

A partir de la fonction amine I, nous pouvons obtenir le chlorure de diazonium après une réaction de diazotation.

Figure 15 : Réaction de diazotation



A partir du chlorure de diazonium les sulfamides peuvent être dosés par titrimétrie ou par colorimétrie. C'est cette dernière méthode que nous utiliserons dans ce travail.

II. PROPRIETES BIOLOGIQUES

II.1. Pharmacocinétique

II.1.1. Absorption

Dominée par le caractère acide faible de la sulfadiméthoxine donc très faiblement ionisée.

L'absorption orale est bonne ; elle s'effectue dès l'estomac et se poursuit dans le duodénum ; elle permet ainsi d'obtenir une action anti-infectieuse générale.

Après administration parentérale la résorption est rapide. Les travaux, réalisés par MAMADOU-ALI (35) en 1992 sur les moutons, montrent que la concentration sanguine maximale est atteinte après 1 heure lors d'administration intramusculaire.

II.1.2. Distribution

Dans le sang, la sulfadiméthoxine existe sous deux formes :

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

La fixation aux protéines plasmatiques (albumines) est un paramètre très important de la pharmacocinétique des sulfamides. Elle est très variable suivant les dérivés, en relation notamment avec leur liposolubilité. Le degré de fixation de la sulfadiméthoxine sur les protéines plasmatiques est important 90 à 95 % (22). Cette liaison est réversible ; la

libération de la fraction active se fait de manière progressive et prolongée, ce qui fait que la sulfadiméthoxine est qualifiée de sulfamide retard.

La distribution des sulfamides se fait dans la plupart des liquides biologiques et des tissus mais les concentrations tissulaires restent du même ordre que les concentrations sanguines.

Les sulfamides sont donc des composés à localisation sanguine et extra-cellulaire comme de nombreux acides faibles (pénicilline).

II.1.3. Biotransformations

La sulfadiméthoxine subit des réactions d'acétylation très importantes chez le lapin. Cette forme acétylée va constituer la principale forme d'élimination chez cette espèce (5) (29).

D'importants travaux réalisés par d'autres chercheurs sur l'Homme (56) et d'autres espèces animales confirment que l'acétylation est la plus importante réaction subie par la sulfadiméthoxine (4) (31) (38) (39) (48) (49) (50).

En dehors de l'acétylation, il existe aussi des réactions d'hydroxylations (chien) et de glucuronoconjugaison (38) (39).

II.1.4. Elimination

La voie urinaire est la principale voie d'élimination de la sulfadiméthoxine (80 p.100). Après filtration, une certaine proportion peut être résorbée au niveau du tubule et repasser dans la circulation générale. Cette résorption est liée à la très grande liposolubilité de la sulfadiméthoxine et aussi au pH de l'urine qui règle le pourcentage de forme ionisée. Chez les carnivores à urine acide, où prédomine la forme non ionisée, la réabsorption est plus importante que chez les herbivores à urine alcaline. Il s'en suit que la durée de persistance et d'action est plus longue chez les carnivores (22).

Les biotransformations influencent considérablement la vitesse d'élimination. C'est ainsi que la forme acétylée, qui est la principale forme d'élimination chez le lapin, est plus rapidement éliminée que le composé mère. Cette élimination rapide chez cette espèce explique le faible pourcentage de la forme acétylée dans le plasma (5).

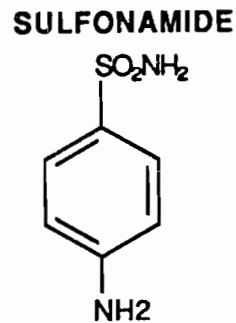
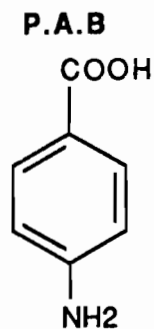
L'élimination biliaire existe comme pour la plupart des sulfamides liposolubles avec une résorption intestinale et un cycle entéro-hépatique.

11.2. Activité antimicrobienne

11.2.1. Mécanisme d'action

Les sulfamides présentent une action bactériostatique due à l'inhibition des germes par blocage de la synthèse d'acide folique.

Ce blocage est dû à un phénomène d'antagonisme compétitif, par analogie structurale avec l'acide para-amino-benzoïque (P.A.B.) précurseur indispensable de synthèse des acides foliques d'où une inhibition enzymatique de l'enzyme synthétase (dihydrofolate synthétase).



11.2.2. Spectre d'activité

Le spectre d'activité est très large. La sulfadiméthoxine agit sur :

- les bactéries : cocci à Gram+ et Gram-
 bacilles à Gram+,
- les champignons : Actinomyces
- les protozoaires : coccidie (22).

Le tableau suivant indique quelques bactéries inhibées par la sulfadiméthoxine avec la valeur de la concentration minimale inhibitrice.

Tableau 2 : Bactéries inhibées par la SDMTX avec les C.M.I.
Source : MAMADOU ALI (35)

Germes	C.M.I. ($\mu\text{g/ml}$)
Staphylococcus aureus	4
Salmonella	4
Nocardia	5
E. coli	8
Pasteurella	8
Proteus	8
Streptococcus	32
Haemophilus	50
Bordetella	50

II.2.3. Usages thérapeutiques

II.2.3.1. Indications

La sulfadiméthoxine est recommandée pour le traitement de la pyélonéphrite bovine, les infections de l'appareil génital, les entérites du porcelet, les broncho-pneumonies (bovins, carnivores) (22).

Elle est également indiquée pour le traitement de la coccidiose (26) (46) (52), de la salmonellose (20) et de la pasteurellose du lapin (9), et des bovins (3).

II.2.3.2. Associations médicamenteuses

Association Triméthoprime-sulfadiméthoxine pour le traitement de la coccidiose (22).

Association Sulfadiméthoxine-Pyriméthamine pour le traitement de la coccidiose (26).

Association Sulfadiméthoxine-Diavéridine pour le traitement de la coccidiose du lapin (19).

.../...

L'intérêt de ces associations est qu'elles confèrent un effet antibactérien supérieur par la double action des composants. Les essais ont montré un effet de potentialisation, un effet bactéricide, un spectre d'activité plus large que celui de la sulfadiméthoxine seule.

Cette association permet aussi de réduire considérablement la dose active.

11.3. Toxicité et effets secondaires

Les accidents toxiques sont assez rares en médecine vétérinaire, mais plus fréquents en médecine humaine, surtout lors de traitements prolongés : troubles rénaux, sanguins, nerveux, allergiques et divers (22).

11.3.1. Troubles rénaux

Ils sont dus, le plus souvent, à la précipitation dans les tubules rénaux de la forme acétylée.

Les manifestations cliniques peuvent être une néphrite traumatique et parfois une anurie à l'origine d'une mort par insuffisance rénale aiguë.

11.3.2. Troubles sanguins

Ce sont des troubles de méthémoglobinémie et d'hémolyse liés à la formation de dérivés hydroxylés.

11.3.3. Troubles nerveux

Ils sont rares et se manifestent lors de surdosages importants ou lors d'une intraveineuse trop rapide ; on note ainsi des signes d'ataxie et de paralysie.

11.3.4. Phénomènes allergiques

Rares chez les animaux mais relativement plus fréquents et importants chez l'Homme à cause de la sensibilisation par les résidus présents dans les denrées d'origine animale.

11.3.5. Troubles divers

- Action inhibitrice de l'anhydrase carbonique entraînant une fuite de Na⁺ et d'eau.
- Action hypoglycémiante.

Au bilan de cette première partie, nous retiendrons que la sulfadiméthoxine, du fait de son caractère retard, présente à la fois un côté positif et un côté négatif :

- Côté positif par le fait que le nombre d'interventions lors du traitement est réduit donc réduction de la quantité de médicament à administrer et du nombre de manipulations sur les animaux.
- Côté négatif car ce caractère retard confère à la SDMTX une élimination lente et les résidus présents dans les denrées d'origine animale sont susceptibles de nuire à la santé du consommateur.

Après des études déjà effectuées chez les ovins (35), ce travail va nous permettre d'évaluer le comportement de la sulfadiméthoxine chez les caprins.

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

CHAPITRE I - MATERIEL ET METHODE

I. MATERIEL D'ETUDE

I.1. L'antibactérien

Au cours de nos expériences, nous avons utilisé la solution injectable de sulfadiméthoxine, SULFAVET L.A. de composition suivante :

- Sulfadiméthoxine.....20 g
- Métabisulfite de sodium.....0,1 g
- Edétate de sodium.....0,05 g
- Alcool benzylique.....0,9 ml
- Excipient QSP.....100 ml

Cette spécialité de VETAGROPHARMA INTERNATIONAL de Thiès est présentée en flacon de 100 ml et proposée 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.

VETAGROPHARMA INTERNATIONAL préconise pour le traitement une seule injection. Toutefois, dans les cas graves ou compliqués une seconde injection 24 heures après la première peut être pratiquée et les voies utilisées sont les voies intraveineuse ou intramusculaire.

I.2. Matériel de laboratoire

Le matériel de laboratoire comprend les objets de verrerie, les appareils et les accessoires. Ce sont essentiellement :

- des seringues et aiguilles pour injecter le produit,
- des tubes VENOJECT contenant de l'héparinate de lithium comme anticoagulant, pour la récolte du sang,
- des aiguilles stériles pour les prises de sang,
- des tubes à hémolyse,
- des pipettes graduées,
- des micropipettes de type PIPETMAN[®] pour prélever des volumes de liquides,

.../...

- des cônes à pipeter placés à l'extrémité de ces micropipettes,
- une centrifugeuse de marque JOUAN G-81,
- 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 SPECTRONIC 21, 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.

1.3. Les animaux

Nos expériences ont été effectuées sur des chèvres des zones humides, désignées souvent sous le terme de "chèvres du Fouta-Djallon" ou chèvre de la zone guinéenne.

On les rencontre en Afrique dans toutes les zones où la pluviosité atteint et dépasse 1000 mm. Elles sont élevées en liberté près des villages (43).

1.3.1. Caractères généraux

Les chèvres des zones humides pèsent de 15 à 20 kg et sont de petite taille, environ 35 à 50 cm (28) (37) (43).

Leurs pattes très courtes, leur donnent une allure très caractéristique.

La tête est forte à profil rectiligne, légèrement concave, le front est occupé par les chevilles osseuses, les oreilles sont longues, souvent portées à l'horizontale, voire dressées. Le cou est court, gros à la base. Le corps est rond, la poitrine large.

Ce sont des animaux très rustiques qui résistent parfaitement dans les zones infestées par les glossines (43).

I.3.2. Poids et âge des animaux

Faute de renseignements fiables concernant l'âge des animaux, nous nous sommes contentés de l'estimer à partir de leurs dents (tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques des animaux de l'expérience

Désignation	Poids (kg)	Age (mois)	Sexe
A	16	18	Mâle
B	16,3	24	Femelle
C	15,5	18	Femelle
D	12	12	Mâle
E	14	18	Femelle

I.3.3. Identification

Les animaux sont identifiés par simple marquage d'une lettre au niveau de leur point d'attache.

I.3.4. Mode d'entretien

Les animaux sont entretenus dans un local pendant une période d'adaptation de 7 jours avant le début de l'expérimentation.

Ils sont alimentés à l'aide de paille d'arachide et abreuvés à volonté.

II. METHODE D'ETUDE

II.1. Méthode de dosage de la sulfadiméthoxine

Nous avons utilisé la méthode de BRATTON et MARSHALL (13).

II.1.1. Principe de la méthode

Le dosage de la sulfadiméthoxine dans le plasma, réalisé par colorimétrie, consiste en une diazo-copulation. En milieu acide, la fonction amine aromatique est diazotée par le nitrite de sodium pour donner un sel de diazonium. Ce dernier subit une réaction de copulation pour former un colorant azoïque dont la coloration est appréciée au spectrophotomètre.

Au cours de nos expériences, nous avons utilisé le N -(1-naphtyl) éthylène diaminodihydrochloride comme réactif de copulation, pour sa rapidité, sa sensibilité, sa pureté et sa reproductibilité (13).

II.1.2. Réalisation de la courbe d'étalonnage

II.1.2.1. Préparation de la solution mère

Le laboratoire de l'E.I.S.M.V. dispose de poudre de sulfadiméthoxine sodique, mais dans l'organisme, nous dosons la sulfadiméthoxine acide.

Ainsi pour préparer la solution mère à 1 mg/ml, nous avons tenu compte de la différence de poids moléculaire (PM) entre les deux molécules de SDMTX et avons pesé la quantité de SDMTX sodique qui équivaut à celle de la SDMTX acide qui donnerait une concentration de 1 mg/ml.

Il faut 0,1 g de SDMTX acide dans 100 ml d'eau distillée pour obtenir une concentration de 1 mg/ml. Combien de grammes de SDMTX sodique faut-il pour obtenir la même concentration ?

La relation mathématique suivante permet de déduire la quantité de SDMTX sodique à peser.

$$\frac{P_s}{P_{Ms}} = \frac{P_a}{P_{Ma}}$$

$$P_s = \frac{P_a \cdot P_{Ms}}{P_{Ma}}$$

P_s = Poids de la SDMTX sodique

P_a = Poids de la SDMTX acide

P_{Ms} = Poids moléculaire de la SDMTX sodique

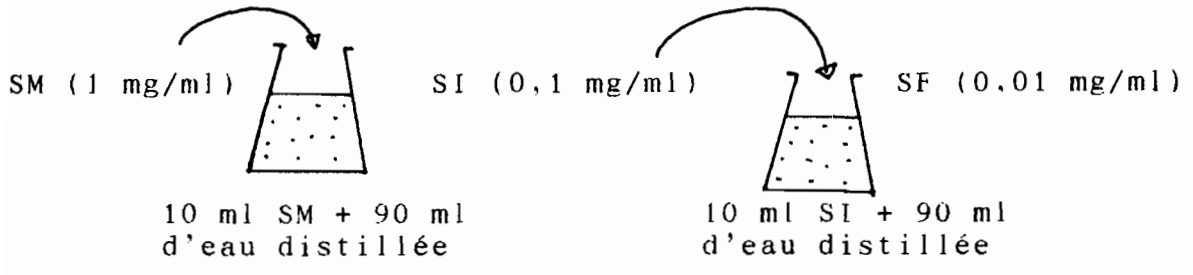
P_{Ma} = Poids moléculaire de la SDMTX acide.

$$P_s = \frac{0,1 \times 333}{310} = 0,10742 \text{ g} = 107,42 \text{ mg}$$

Nous avons donc pesé 107,42 mg de la poudre de SDMTX sodique que nous avons mis dans une fiole contenant 100 ml d'eau distillée pour obtenir la solution de SDMTX mère à 1 mg/ml.

II.1.2.2. Préparation des solutions fille et intermédiaire

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



II.1.2.3. Concentration des tubes étalons

La détermination de ces concentrations nécessite :

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

* Tableau de dilution

La sulfadiméthoxine présente dans les tubes étalons est apportée par la solution fille à 0,01 mg/ml.

Tableau 4 : Tableau de dilution

Quantité (en ml)	Tube témoin	Tube étalon				
	T	1	2	3	4	5
Plasma	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
SF (0,01 mg/ml)	0	0,5	1	1,5	2	2,5
Eau distillée	7,5	7	6,5	6	5,5	5
Acide trichloracétique	2	2	2	2	2	2

* Calcul des concentrations des tubes étalons

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

Le calcul de la concentration de chaque tube étalon est réalisé grâce à l'équation suivante :

$$C_{SF} \cdot V_{SF} = C_T \cdot V_T \quad \boxed{C_T = \frac{C_{SF} \cdot V_{SF}}{V_T}}$$

C_{SF} = Concentration en sulfadiméthoxine dans la solution fille

C_T = Concentration en sulfadiméthoxine dans un tube

V_{SF} = Volume de solution fille mis dans un tube

V_T = Volume total de solution dans un tube.

Nous obtenons une concentration exprimée en mg/ml et les résultats sont rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Concentration des tubes étalons contenant la solution fille

Numéro des tubes	T	1	2	3	4	5
Concentration en mg/ml	0	0,5	1	1,5	2	2,5

II.1.2.4. Détermination des densités optiques

Après centrifugation à 3 000 tours par minute pendant 15 minutes des tubes étalons, on prélève 2,5 ml du surnageant de chaque tube que l'on met dans des tubes à hémolyse et on ajoute dans l'ordre :

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

Nous obtenons ainsi une coloration rose persistante dans les différents tubes à hémolyse. La lecture au spectrophotomètre, à la longueur d'onde de 545 nm, permet d'apprécier leur densité optique (tableau 6).

Tableau 6 : Lecture à 545 nm des solutions des tubes étalons

Concentration (mg/ml)	0,5	1	1,5	2	2,5
Densité optique	0.040	0.089	0,139	0,192	0,240

II.1.2.5. Tracé de la courbe d'étalonnage

La droite de régression y est tracée selon les données du tableau 6, à l'aide d'un ordinateur.

Les calculs statistiques effectués à l'aide de la calculatrice statistique (Electronic-calculator TI66 programmable) ont donné :

$$y = ax + b \text{ avec } a = 0,1006$$

$$b = 0,0109.$$

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).

$$d = \frac{\text{Volume de plasma mis dans le tube échantillon}}{\text{Volume de la solution dans le tube échantillon}}$$

II.1.3. Dosage plasmatique de la sulfadiméthoxine

II.1.3.1. Administration de la SDMTX aux animaux

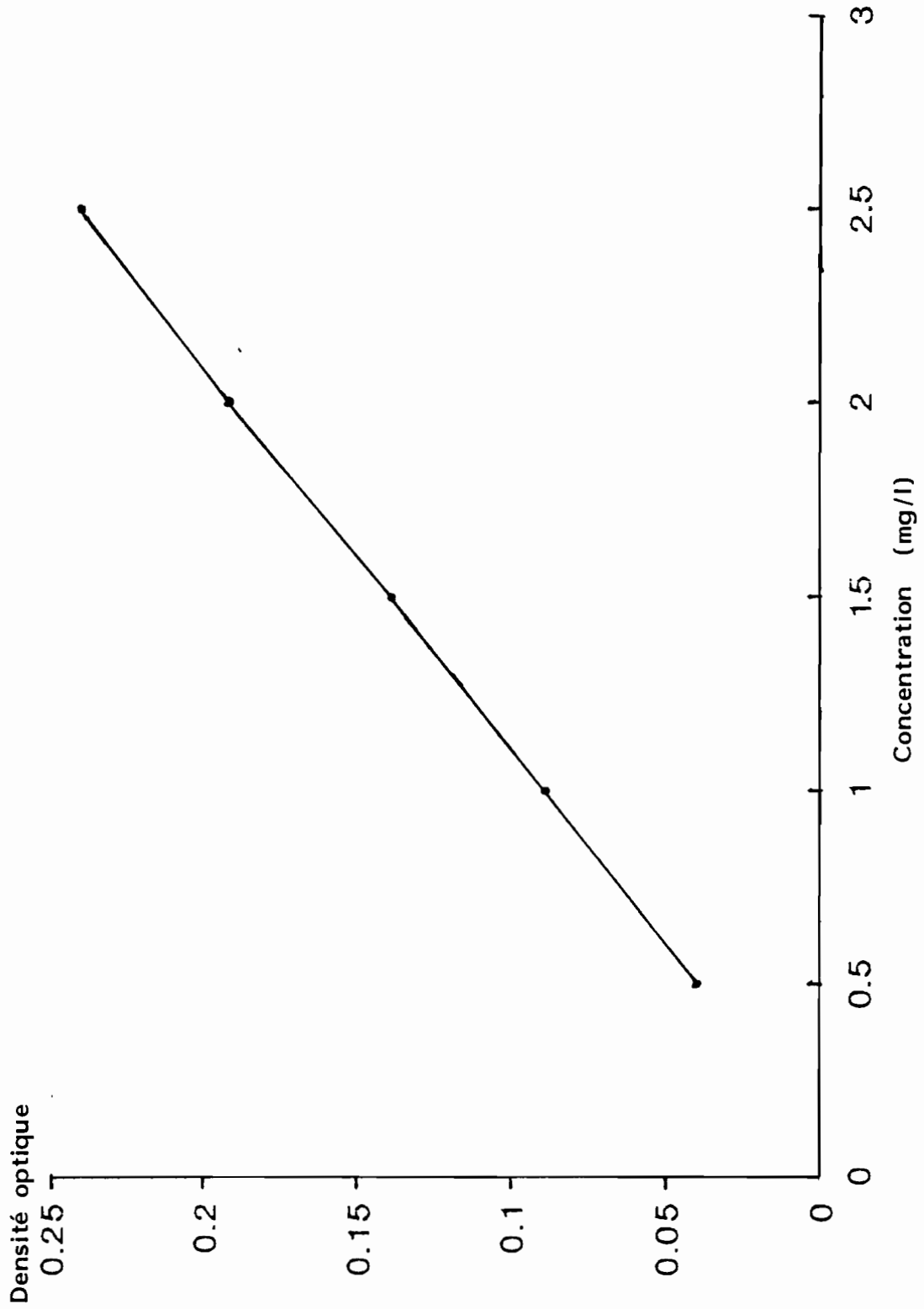
*** Dose de SDMTX administrée**

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

Au cours de nos travaux, nous avons administré une dose unique de 100 mg/kg de poids vif soit 0,5 ml/kg (tableau 7).

.../...

Figure 15' : Droite d'étalonnage entre 0,5 et 2,5 mg/ml



* Voies d'administration

Nous avons utilisé les voies intramusculaire et sous-cutanée.

Nous avons utilisé les mêmes animaux pour les deux expériences à 12 jours d'intervalle pour permettre l'élimination totale du produit.

* Lieu d'injection

L'intramusculaire est faite au niveau des muscles de l'encolure.

Pour la voie sous-cutanée, nous l'avons réalisée sous la peau au niveau de l'épaule.

Tableau 7 : Volumes injectés à la dose de 100 mg/kg

Désignation	Voie I.M.		Voie S.C.	
	Poids (kg)	Volume administré (ml)	Poids (kg)	Volume administré (ml)
A	16	8	16	8
B	16,3	8,15	17	8,5
C	15,5	7,75	16	8
D	12	6	12,3	6,15
E	14	7	14	7

II.1.3.2. Prélèvement de sang

Avant d'administrer le produit, nous avons effectué un prélèvement de sang qui va nous servir de témoin (To).

Les autres prélèvements sont réalisés après administration du produit. Les temps de prélèvement sont valables pour tous les animaux et aussi valables pour les deux voies d'administration (IM et SC) (cf. tableau 8).

.../...

* Technique de prélèvement

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

Tableau 8 : Temps des prises de sang

Temps (h) Animal	0	0,25	0,5	1	1,5	2	4	8	12	24	36	48	72	96
A	A 0	A 0,25	A 0,5	A 1	A 1,5	A 2	A 4	A 8	A 12	A 24	A 36	A 48	A 72	A 96
B	B 0	B 0,25	B 0,5	B 1	B 1,5	B 2	B 4	B 8	B 12	B 24	B 36	B 48	B 72	B 96
D	C 0	C 0,25	C 0,5	C 1	C 1,5	C 2	C 4	C 8	C 12	C 24	C 36	C 48	C 72	C 96
C	D 0	D 0,25	D 0,5	D 1	D 1,5	D 2	D 4	D 8	D 12	D 24	D 36	D 48	D 72	D 96
E	E 0	E 0,25	E 0,5	E 1	E 1,5	E 2	E 4	E 8	E 12	E 24	E 36	E 48	E 72	E 96

II.1.3.3. Dosage plasmatique de la sulfadiméthoxine

Le sang prélevé sera centrifugé à 3 000 tours par minute pendant 15 mn.

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

Tableau 9 : Préparation des tubes échantillons

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

Le plasma présent dans le tube est donc dilué au 1/20.

Les tubes ainsi préparés sont centrifugés à 3 000 tours par minute pendant 15 minutes. On prélève 2,5 ml du surnageant de chaque tube et on ajoute dans cet ordre :

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

Nous obtenons alors une coloration rose dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en SDMTX dans le tube.

Cette coloration, lue au spectrophotomètre, donne la valeur de sa densité optique.

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

$$C = X \cdot Cd$$

C = Concentration en SDMTX du plasma.

X = Concentration en SDMTX déduite de la droite d'étalonnage

Cd = Coefficient de dilution.

II.2. Analyse statistique

L'analyse statistique nous permet, en exprimant les résultats, de rendre plus aisée leur interprétation en considérant les moyennes (16).

II.2.1. Estimation de la moyenne, de la variance et de l'écart-type à partir d'un échantillon de taille n

$$\text{La moyenne est : } m = \frac{\sum X_i}{n}$$

X_i = valeur de la variable étudiée pour un animal donné.

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

S = Ecart-type

$$S^2 = \frac{\sum (X_i - m)^2}{n - 1} = \text{variance}$$

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

II.2.2. Test de comparaison des moyennes

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

$$t = \frac{m_A - m_B}{\sqrt{\frac{S^2}{n_A} + \frac{S^2}{n_B}}}$$

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

$$S^2 = \frac{\sum (X - m_A)^2 + \sum (X - m_B)^2}{n_A + n_B - 2}$$

Si $|t|$ est inférieur à la valeur lue dans la table de STUDENT pour un degré de liberté $ddl = n_A + n_B - 2$ au risque de 5 p.100 alors la différence entre ces deux moyennes n'est pas significative.

Si par contre $|t|$ est supérieure à la valeur lue dans la table, alors la différence est significative.

.../...

CHAPITRE II - RESULTATS

Les résultats du dosage plasmatique de la sulfadiméthoxine, qui a fait l'objet de notre travail, sont présentés dans les tableaux et figures qui suivent.

Nous avons, dans les tableaux, considéré la moyenne des différentes valeurs. Et pour une meilleure appréciation de la signification biologique d'un paramètre à des voies ou entre espèces différentes, nous avons utilisé le test de comparaison des moyennes de STUDENT.

Les valeurs des concentrations plasmatiques en fonction du temps après administration IM et SC à la dose de 100 mg/kg sont inscrites respectivement dans les tableaux 10 et 11.

Les courbes représentatives de l'évolution des concentrations plasmatiques sont représentées au niveau de la figure 16, tandis que les figures 17 et 18 représentent ces mêmes courbes mais en coordonnées semi-logarithmiques.

Les tableaux 12 et 13 mentionnent respectivement les valeurs des paramètres cinétiques obtenues après administration intramusculaire et sous-cutanée de la dose unique de 100 mg/kg.

Tableau 10 : Pharmacocinétique de la SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg en IM (p = 0,05)

Animal Temps (h)	A	B	C	D	E	Moyenne
0,25	163,19	140,88	194,07	140,91	140,67	155,94 ± 20,52
0,50	226,93	175,94	214,12	168,80	172,48	191,65 ± 23,54
1	247,65	223,74	185,36	184,49	189,18	206,08 ± 24,87
1,50	246,85	211,00	183,62	184,49	196,34	204,46 ± 22,93
2	208,60	204,62	157,47	180,13	185,21	187,21 ± 18,06
4	152,83	173,55	103,44	144,40	131,13	141,07 ± 22,85
8	105,02	105,02	80,72	88,62	80,50	91,97 ± 10,82
12	71,55	81,11	63,35	60,74	65,12	68,37 ± 7,15
24	44,40	54,82	33,10	27,62	36,13	39,21 ± 9,31
36	23,82	29,04	16,12	17,80	19,01	21,16 ± 4,60
48	12,81	13,11	7,09	7,56	10,13	10,14 ± 2,47
72	4,14	2,75	1,89	1,89	3,56	2,85 ± 0,87
96	3,15	2,15	1,51	1,68	2,78	2,25 ± 0,61

.../...

Tableau 11 : Pharmacocinétique de la SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg en SC (p = 0,05)

Animal Temps (h)	A	B	C	D	E	Moyenne
0,25	152,82	172,56	143,52	118,57	75,53	132,60 ± 32,73
0,50	211,12	212,01	168,46	155,99	89,88	167,49 ± 43,91
1	282,87	246,10	204,99	230,82	110,60	215,08 ± 56,84
1,50	301,70	237,13	237,95	188,06	131,31	219,23 ± 55,73
2	286,45	228,16	215,68	184,50	136,90	210,34 ± 48,40
4	258,65	212,01	164,90	178,26	133,70	189,50 ± 41,88
8	161,79	151,03	145,30	103,43	58,01	123,91 ± 37,67
12	143,86	125,92	89,18	100,76	42,87	100,52 ± 33,87
24	73,00	69,41	70,47	73,14	10,19	59,24 ± 24,07
36	36,64	46,50	38,55	31,42	6,53	31,92 ± 13,32
48	18,25	24,30	29,42	13,38	4,34	17,94 ± 8,52
72	7,94	9,06	16,50	2,92	2,75	7,83 ± 4,93
96	4,35	5,92	7,59	1,58	2,35	4,36 ± 2,17

Tableau 12 : Paramètres cinétiques de la SDMTX chez les caprins :
100 mg/kg en IM (P = 0,05)

Animal	A	B	C	D	E	Moyenne
Paramètres cinétiques						
T_½ B (h)	13,42	13,48	11,65	12,73	13,81	13,02 ± 0,75
AUC (mg/l.h)	2 543,99	3 480,44	2 001,54	2 510,81	1 939,87	2 495,33 ± 541,29
Vd (l/kg)	0,65	0,54	0,72	0,66	0,82	0,68 ± 0,09
Cl (ml.h/kg)	33,62	27,87	43,00	35,94	41,16	36,32 ± 5,31

Tableau 13 : Paramètres cinétiques de la SDMTX chez les caprins :
100 mg/kg en SC (P = 0,05)

Animal	A	B	C	D	E	Moyenne
Paramètres cinétiques						
T_½ B (h)	15,14	16,90	20,01	13,25	14,59	15,97 ± 2,28
AUC (mg/l.h)	5 209,55	4 992,20	4 686,40	3 852,56	1 684,29	4 085 ± 1 260,1
Vd (l/kg)	0,42	0,46	0,55	0,54	1,15	0,62 ± 0,26
Cl (ml.h/kg)	18,98	18,96	19,21	28,02	54,54	27,94 ± 13,47

Figure 16 : Evolution des concentrations plasmatiques en SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg voies IM et SC.

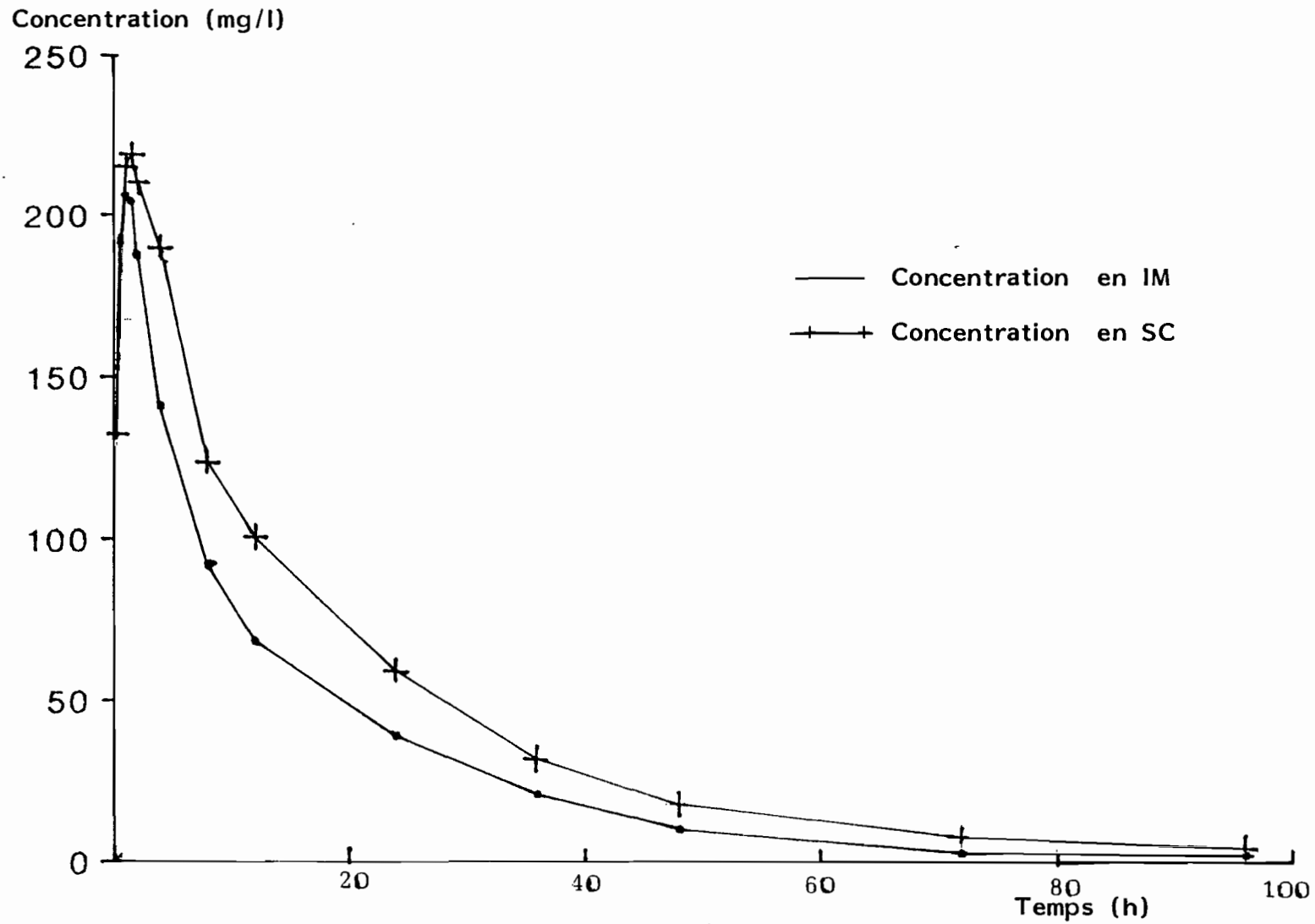


Figure 17 : Evolution des concentrations plasmatiques en SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg voie IM

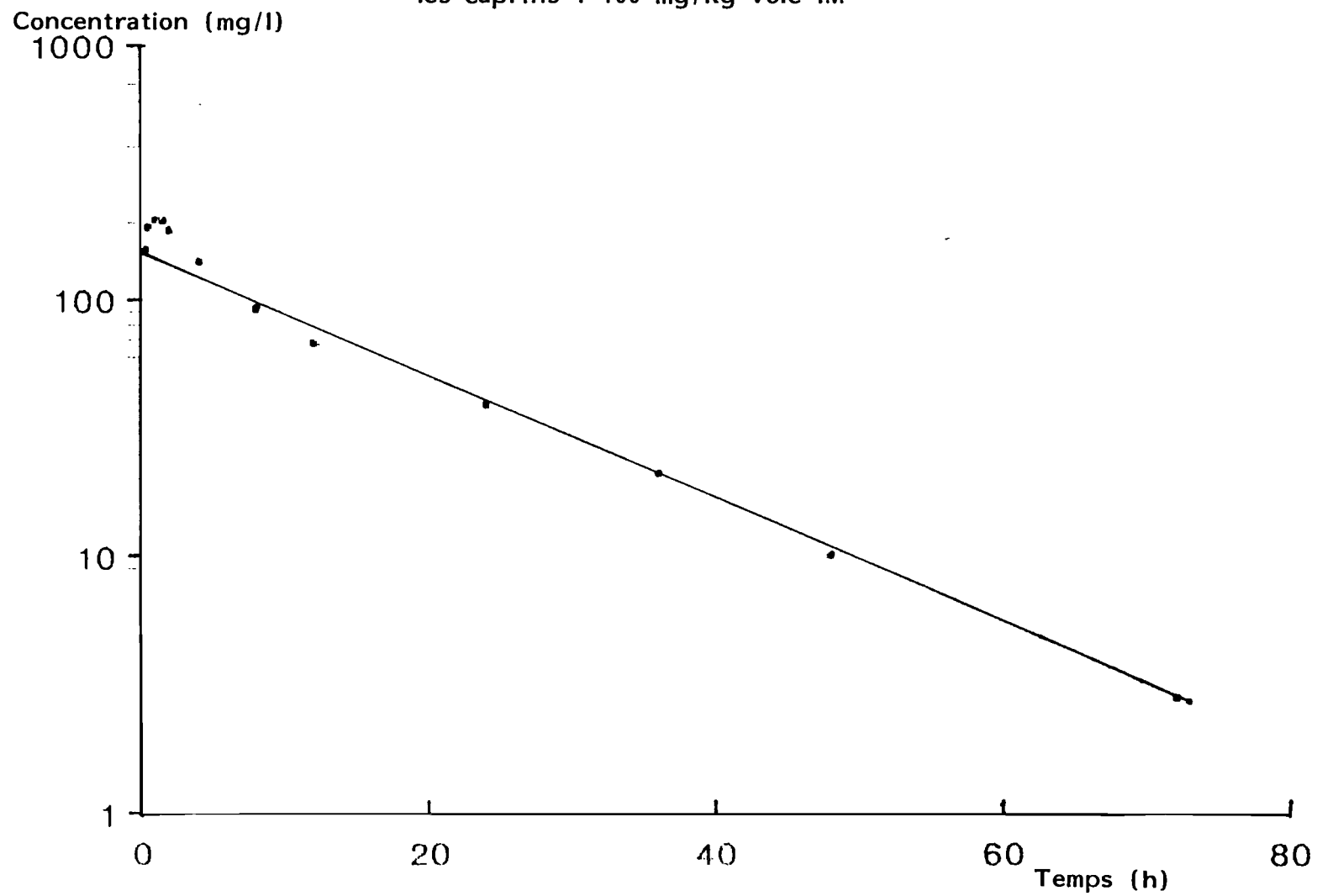
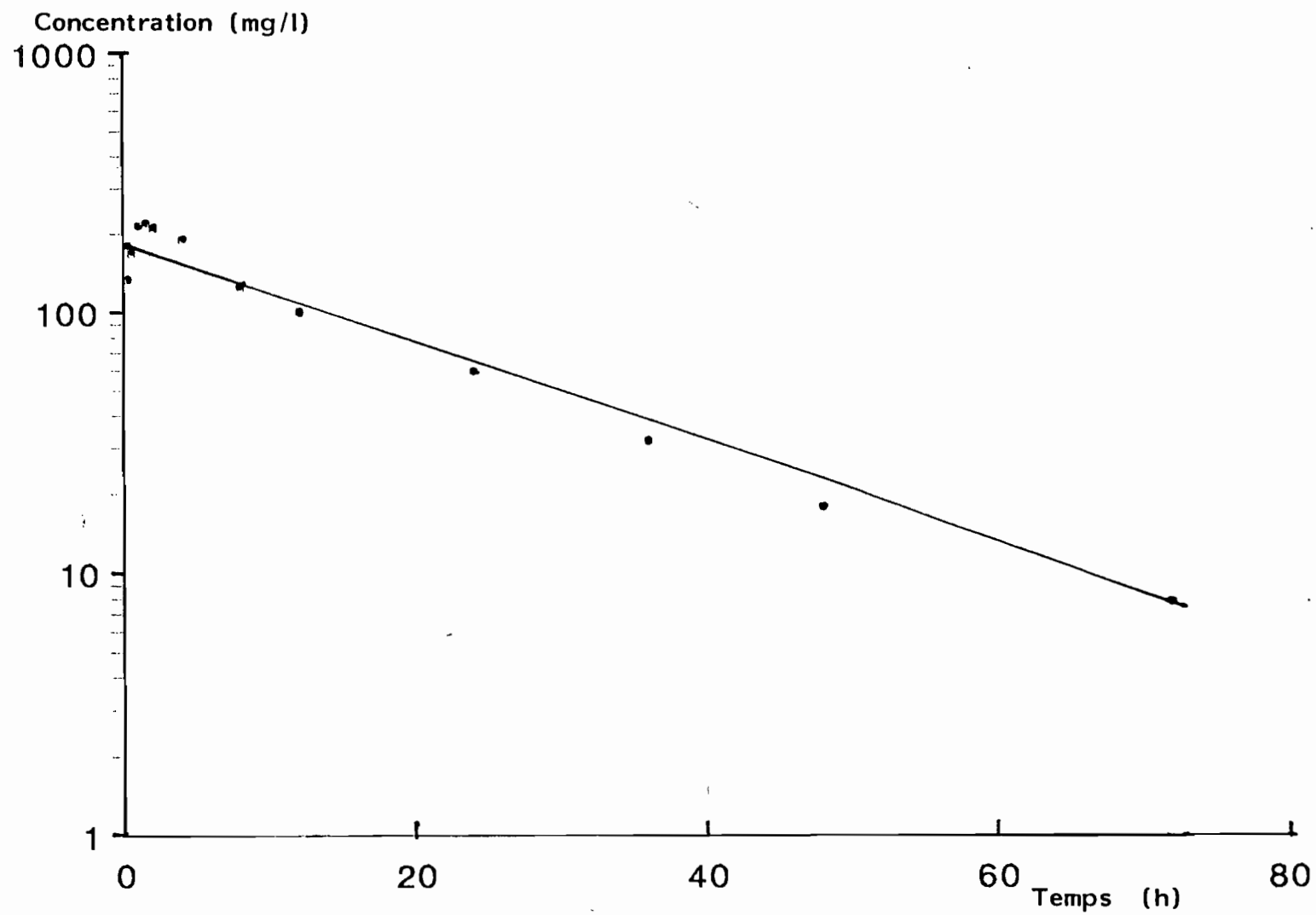


Figure 18 : Evolution des concentrations plasmatiques en SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg voie SC



CHAPITRE III - INTERPRETATION ET DISCUSSION

III.1. ANALYSE DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

L'examen de l'allure des courbes d'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps montre que la SDMTX est rapidement résorbée et atteint un pic de 206,08 mg/l en 1 heure pour la voie intramusculaire et un pic de 219,23 mg/l en 1,50 h pour la voie sous-cutanée.

Cette résorption rapide est confirmée par des études réalisées sur les lapins (5) et sur les moutons (35) avec des temps respectifs de 0,92 h et 1 heure.

On note cependant une légère différence, en ce qui concerne les Tmax, entre la voie IM et la voie SC.

Des études antérieures (6) ont montré que la proportion de médicament, lors d'une injection IM ou SC, pénétrant dans le tissu endothélial, dépend principalement de la vascularisation au niveau du site d'injection, mais aussi d'autres facteurs, incluant le degré d'ionisation et la liposolubilité, peuvent intervenir. Donc c'est peut-être cela qui explique cette légère différence.

La résorption rapide fait qu'on ne peut plus désigner la SDMTX comme un médicament à action retardée car dès les 15 premières minutes, après administration du médicament, la concentration thérapeutique, qui est de 50 mg/l (11) (41) pour la plupart des sulfonamides, est largement dépassée.

Après une première phase de résorption caractérisée par une croissance rapide des courbes, on note une deuxième phase de décroissance beaucoup plus lente si on la compare à la première. Cette décroissance lente est le reflet d'un processus d'élimination lente du produit.

Néanmoins, l'effet thérapeutique est présent pendant 24 h pour la plupart des germes sensibles et même jusqu'au delà de 48 h pour certains germes (cf. tableau 2).

Notons que cette évolution générale des concentrations plasmatiques a été observée chez les moutons par MAMADOU ALI (35).

III.2. ANALYSE PHARMACOCINETIQUE

L'analyse de l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps à l'ordinateur montre que la pharmacocinétique de la SDMTX chez les caprins par voie IM et SC peut être assimilée à un modèle monocompartimental avec comme équation $C_t = C_0 e^{-kt}$.

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

cette évolution est confirmée par les études réalisées par d'autres auteurs sur les lapins (5) et sur les ovins (35).

III.3. ANALYSE DES PARAMETRES CINETIQUES

Les temps de demi-vies d'élimination pour les voies IM et SC sont respectivement de 13,02 h et 15,97 h. L'utilisation du test de comparaison des moyennes de STUDENT montre que la différence entre les deux demi-vies n'est pas significative. Ces valeurs sont du même ordre que celles observées par BAGGOT et coll. (10) chez les chiens (13,5 h) et par ATTA et coll. (5) chez les lapins (12,93 h).

Par contre, le test de STUDENT révèle une différence sensible par rapport au $T_{1/2}$ E observé par MAMADOU ALI (35) chez les ovins (23,67 h). La déduction logique qu'on peut faire est que la SDMTX est plus rapidement éliminée chez les caprins que chez les ovins, ceci est confirmé d'ailleurs par les clairances plasmatiques 36,32 ml.h/kg chez les caprins contre 24,32 ml.h/kg chez les ovins.

Le facteur important, qui pourrait justifier cette différence dans les temps d'élimination, serait la proportion en SDMTX liée aux protéines plasmatiques chez chaque espèce.

Un facteur important intervenant dans l'efficacité d'un sulfamide, c'est le volume de l'organisme dans lequel le médicament s'est distribué afin d'atteindre la source de l'infection.

Dans cette étude, nous avons observé des volumes de distribution (Vd) de 0,68 l/kg (IM) et 0,62 l/kg (SC). Ces Vd sont faibles comparés à celui observé chez les ovins (35) en IM qui est de 0,81 l/kg mais supérieur à celui observé chez les lapins (0,34 l/kg) par ATTA (5).

En résumé, nous pouvons dire que les caractères cinétiques de la SDMTX par les voies intramusculaire et sous-cutanée sont identiques, par contre on note une variation significative par rapport à la cinétique observée chez les ovins.

III.4. ADAPTATION D'UNE POSOLOGIE

Face à ces résultats, peut-on adapter le même schéma posologique et observer le même délai d'attente chez les ovins et les caprins en ce qui concerne la SDMTX ?

Pour répondre à une telle question, il nous faudra axer notre analyse sur un paramètre capital à savoir le temps de demi-vie d'élimination.

Il ressort de notre étude et de l'étude réalisée sur les ovins par MAMADOU ALI (35) que la différence entre les deux temps de demi-vie est très significative (13,02 h chez les caprins contre 23,76 h chez les ovins) et le test de comparaison des moyennes de STUDENT le confirme.

Par conséquent, la même posologie et le même délai d'attente ne peuvent être recommandés pour les deux espèces.

Un petit calcul, basé sur les données des deux espèces respectives, révèle que là où on doit adapter une posologie de 41,28 mg/kg et par jour chez les ovins, il faut 87,31 mg/kg et par jour chez les caprins. Par ailleurs, le délai d'attente à observer avant l'abattage des animaux doit être 1,8 fois supérieur chez les ovins que chez les caprins.

Ce travail confirme toutes les difficultés d'extrapolation des résultats biologiques d'une espèce à l'autre ; d'où l'importance des études de pharmacocinétique chez les espèces de destination.

CONCLUSION GENERALE

La sulfadiméthoxine (SDMTX), un sulfamide longue action, est largement utilisée pour le traitement des infections bactériennes et certaines infestations parasitaires chez beaucoup d'animaux (9).

Des études antérieures (1) (10) (11) (12) (32) (53) ont montré des variations dans les paramètres pharmacocinétiques de la SDMTX à travers les différentes espèces animales. Par exemple, le temps de demi-vie d'élimination va de 5h chez les bovins (53) à 13,5 h chez les chiens (10) et étendu même jusqu'à 40 h chez l'homme (8).

Le but de ce travail est de déterminer, dans un premier temps les dispositions cinétiques de la SDMTX chez les caprins par voie intramusculaire et sous-cutanée ; et dans un second temps de les comparer aux dispositions cinétiques chez les ovins vue l'identité posologique chez ces deux espèces. Nous avons pour cet effet exploité les résultats des travaux effectués sur les ovins en 1992 dans le service de pharmacie-toxicologie de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et de Médecine Vétérinaires (E.I.S.M.V.) par MAMADOU ALI (35).

Le manque de moyens nous permettant d'utiliser des techniques plus performantes telle que la chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C.) nous a obligés à adopter la méthode colorimétrique de BRATTON et MARSCHALL (13) qui, malgré l'impossibilité qu'elle a à doser les métabolites et de déterminer les fractions fixées ou non sur les protéines plasmatiques, donne des résultats satisfaisants et fiables.

Ce travail a porté sur cinq chèvres de race Djallonké.

Chaque animal a reçu une dose de 100 mg/kg par voie intramusculaire de SULFAVET-L.A., suivie, douze jours après, d'une deuxième injection en sous-cutanée ; le temps de permettre l'élimination totale du produit.

Au terme de cette expérience, il ressort que la pharmacocinétique de la SDMTX chez les caprins par les voies intramusculaire et sous-cutanée suit un modèle monocompartimental. Les temps de demi-vie d'élimination sont respectivement de 13,02 h et 15,97 h tandis que les volumes de distribution permettant d'apprécier la distribution du produit dans l'organisme sont respectivement de 0,68 l/kg et 0,62 l/kg.

L'utilisation du test de comparaison des moyennes de STUDENT révèle que les différences entre les valeurs obtenues par les deux voies ne sont pas significatives donc elles sont tout à fait comparables.

Les travaux de MAMADOU ALI (35) effectués sur les ovins après administration d'une dose unique de 100 mg/kg en IM donnent 23,67 h pour la demi-vie d'élimination et 0,81 l/kg pour le volume de distribution.

La comparaison de ces dernières valeurs avec celles observées chez les caprins, à l'aide du test de STUDENT, révèle une différence significative.

Par conséquent, les mêmes posologies et les mêmes délais d'attente, en ce qui concerne la sulfadiméthoxine, ne peuvent être recommandés pour les deux espèces.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AHMED M.M.I.S.
Comparative study on certain pharmacokinetic aspects of some sulphonamides in goats.
Ph.D thesis, 1983, Faculty of Veterinary Medicine, Cairo University.

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

- 3 - AMES T.R., CASAGRANDA C.L., WERDIN R.E. and HANSON L.J.
Effect of sulphadimethoxine - ormetoprim in treatment of calves 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 sulphonamides in goats.
Arch, Int. Pharmacodyn. Ther., 1989, 302 : 27-39.

- 5 - ATTA A.H., ABDEL-AZIZ M.I., ABO-NORAGE M.A. and FERIAL M. ABDEL-HADY
Disposition kinetics and tissue residues of sulphadimethoxine in rabbits.
Bull. Anim. Hlth. Prod. Afr., 1991, 39 : 185-190.

- 6 - BAGGOT J.D.
Principles of drug disposition in domestic animals.
The basics veterinary clinical pharmacology saunders Co.
Philadelphia ; 1977, 238 p.

- 7 - BAGGOT J.D.
Disposition and fate of drugs in the body.
Vet. Pharm. and Ther. ; 1982, pp. 36-39.

- 8 - BAGGOT J.D.
Some aspects of veterinary pharmacology.
The basics and clinical pharmacology.
KATZUNG (B.C.) eds, 2nd ed, 1984, p. 805.

- 9 - BAGGOT J.D., BOGAN J.A., LESS P. and YOXALL A.T.
Systemic antimicrobial therapy in large animals.
Black Well Scientific Publication ; 1983 (eds), 1st ed : p. 45-69.

- 10 - BAGGOT J.D., LUDDEN T.M. and POWERS T.E.
The bioavailability disposition kinetics and dosage of
sulphadimethoxine in dogs.
Can. J. Comp. Med. ; 1976, 40 : 310-317.

- 11 - BAJWA R.S., SINGH J.
Studies on the levels of sulphadimethoxine and
sulphamethoxypyridazine in blood of poultry.
Ind. J. Anim. Sci. ; 1977, 47 (9) : 549-553.

- 12 - BOXENBAUM H.G., FELLIG J., HANSON L.J., SNYDER W.E. and
KAPLAN S.A.
Pharmacokinetics of sulphadimethoxine in cattle.
Res. Vet. Sci., 1977, 23 (1) : 24-28.

- 13 - BRATTON A.C. et MARSCHALL E.K.
A new coupling component for sulphanilamide determination.
Journal of Biol. Chem., 1979, 128 : 537-551.

- 14 - BURROWS G.E., BARTO P.B. and MARTIN B.
Comparative pharmacokinetics of antibiotics in newborn calves :
Chloramphenicol, Lincomycin and Tylosin.
Am. Jour. of Vet. Res., 1983, 44 : 1053-1057.

- 15 - CELLE J.P.
Pharmacocinétique comparée chez le mouton de deux formes
galéniques de FEBANTEL.
Th. Med. Vet. Lyon ; 1988.

- 16 - DIAGBOUGA S.P.
Contribution à la connaissance de l'influence de la lactation sur les variations des valeurs de certains constituants biochimiques sériques chez le Zébu Gobra.
Th. Méd. Vét. ; Dakar, 1989, 2.
- 17 - DOMAGK G.
Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes.
Deut. Med. Woch., 1935, 61, t 7 : 250-253.
- 18 - DOMAGK G.
Autres études sur l'effet chimiothérapique des sulfonamides sur les infections bactériennes.
KLin. Wschr, 1937, 16 : 1412-1418.
- 19 - DURR G. and LAMMLER G.
Prophylactics studies with sulphonamides in intestinal coccidiosis of rabbits.
Zentbl. Vet. Med., 1970, 17 B : 554-563.
- 20 - FISH J.G.Jr, WINKLER W.G. and PEACOCK F.L.
Diagnosis and management of salmonellosis in greyhounds.
Vet. Med., 1963, 58 : 142-147.
- 21 - FLORENT J.M. et FLORENT P.M.
La T.L.A. chez le dindon : approche pharmacocinétique.
Rev. Méd. Vét., 1986, 137 : 651-667.
- 22 - FONTAINE M.
Vade-Mecum du vétérinaire.
Eds VIGOT, 15^e éd., 1987 : 1664 p.
- 23 - FOURNEAU E., TREFOUEL Mr et Mme J., NITTI F., BOVET D.
Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du para-aminophénylsulfamide.
C.R. Soc. de Biol., 1936, 122 : p. 258.

- 24 - FOURNEAU E., TREFOUEL Mr et Mme J., NITTI F., BOVET D.
Action du para-aminophénylsulfamide sur les moisissures.
C.R. Soc. de Biol., 1936, 122 : p. 652.
- 25 - GIRAUD A.
Contribution à l'étude de l'absorption dans le rumen : application à
certains sulfamides.
Th. Méd. Vét., Lyon, 1971, 63.
- 26 - GOMEZ-BAUTISTA M., ROJO-VAZQUEZ F.A.
Chemotherapy and chemoprophylaxis of hepatic coccidiosis with
sulphadimethoxine and pyrimethamine.
Res. Vet. Sci., 1986, 41 (1) : 28-32.
- 27 - HIRTZ J.
Quelques notions fondamentales en pharmacocinétique (I).
La nouvelle presse médicale, 1977, 6 (26) : 2335-2338.
- 28 - I.E.M.V.T. ET SECRETARIAT D'ETAT AUX AFFAIRES ETRANGERES
(FRANCE)
Manuel vétérinaire des agents techniques de l'élevage tropical.
OVATY-PARIS, 1971 : p. 423.
- 29 - IMAMURA Y., MORI H., OTAGIRI M.
Sulphadimethoxine bucolome interaction in rabbits : vol of N4-acetyl-
sulphadimethoxine, a major metabolite of sulphadimethoxine.
Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinetics, 1987, 12 (3) : 169-173.
- 30 - JOSEPH-EHRIQUEZ B., KOLF-CLAUW M.
Pharmacocinétique des anti-infectieux.
Rec. Méd. Vét., 1990, 166 (3) : 205-223.
- 31 - KLEINOW K.M., LECH J.J.
A review of the pharmacokinetics and metabolism of
sulphadimethoxine in the rainbow trout (*salmo-gairdneri*).
Vet. Hum. Toxicol., 1988, 30 (1) : 26-30.

- 32 - LADEFOGED O.
Plasma concentration of sulphadimethoxine in pigs after multiple dosing and during injection of *Escherichia coli* endotoxin.
Vet. Sci. Comm., 1979, 3 (1) : 73-77.
- 33 - LAURENCOT H.J., SCHLOSSER A., HEMPSTEAD J.L.
The deposition and clearance of ROFENAID ND in chicken and turkey eggs.
Poultry Science, 1972, 51 (4) : 1181-1187.
- 34 - LEDOUX J.M.
Pharmacocinétique comparée du lithium.
Th. Méd. Vét., Toulouse, 1980, 110.
- 35 - MAMADOU ALI D.M.
Pharmacocinétique comparée de deux formes galéniques de sulfadi-méthoxine chez les ovins tropicaux de l'Afrique.
Th. Méd. Vét., Dakar, 1992, 4.
- 36 - MATURSIK J.E., STERNAL R.S., BARNES C.J., SPHON J.A.
Confirmation of identity by gas chromatography tandem mass spectro-metry of sulphathiozole, sulphamethazine, sulphachloropyridazine and sulphadimethoxine from bovine or swine liver extracts after quantification by gas chromatography electron-capture detection.
J. Assoc. of An. Chem., 1990, 73 (4) : 529-533.
- 37 - MINISTERE DE LA COOPERATION ET DU DEVELOPPEMENT (FRANCE)
Memento de l'Agronome, 4^e éd., 1991 : 1201-1202.
- 38 - NIELSEN P.
Metabolism of sulphonamides in goats.
Acta. Vet. Scan., 1973, 14, Fasc. 4 : 647-649.
- 39 - NIELSEN P.
The metabolism of four sulphonamides in cows.
Bioch. Jour., 1973, 136 (4) : 1039-1045.

- 40 - NITTI F., BOVET D.
Action du 4-sulfonamide -2-4 diaminobenzol (PRONTOSIL ND) sur des infections streptococciques de la souris provoquées par des streptocoques d'origine humaine.
C.R. Soc. de Biol., 1935, 119 : 1277-1280.
- 41 - ODEGARRD S.A. and RASTAD A.
Pharmacokinetics of sulphaphenazole in cattle.
J. Vet. Pharm. Thera., 1987, 10 : 83-84.
- 42 - OUKESSOU M., ALVINERIE and TOUTAIN P.L.
Pharmacocinétique de la prédnisolone administrée sous la forme d'une solution d'acétate de prédnisolone dans le diméthylsulfoxyde en association avec des antibiotiques chez la vache.
Ann. Rech. Vét., 1987, 18 : 217-225.
- 43 - PAGOT J.
L'élevage en pays tropicaux.
Eds. G.P. MAISONNEUVE ET LAROSE et A.C.C.T. 1985 : 440-441.
- 44 - PALAZZOLI M., NITTI F.
Traitement de la blennorragie par le sulfamide, une sulfone et leurs dérivés.
MASSON et C^{ie}, éditeurs, 1939 : 190 p.
- 45 - PUYT J.D.
Notion de base en pharmacocinétique.
Service de pharmacie-Toxicologie, E.N.V. de Nantes, 1987 : 82 p.
- 46 - REHM W.F., THOMMEN H. and WEISER H.
Investigation on potentiated sulphonamides as coccidiostats.
In "Progress in antimicrobiol and anticancer chemotherapy".
Proceeding of the 6th Int. Cong. of Chemoth., 1970, Vol. II : p. 377-381. Univ. Tokyo Press.

- 47 - REICHE R., MULLING M., FREY H.H.
Pharmacokinetics of chloramphenicol in calves during the first weeks of life.
J. of Vet. Pharm. and Therap., 1980, 3 : 95-106.
- 48 - SHIMODA M., KOKUE E., HAYAMA I., VREE T.B.
Nonlinear pharmacokinetics of intravenous sulphadimethoxine and its dosage regimen in pigs.
Vet. Q., 1989, 11 (4) : 242-250.
- 49 - SHIMODA M., KOKUE E., SUZIKI R., HAYAMA I., VREE T.B.
Oral dosage regimen in the nonlinear pharmacokinetics of sulphadimethoxine in pigs.
Vet. Q., 1990, 12 (1) : 7-13.
- 50 - SHIMODA M., VREE T.B., BENEKEN-KOLMEN E.W., ARTS T.H.
The role of protein binding on the metabolism and renal excretion of sulphadimethoxine and its metabolite N4-acetylsulphadimethoxine in pigs.
Vet. Q., 1990, 12 (2) : 87-97.
- 51 - SHORT C.R., CLARKE C.R.
Calculation of dosage regimens of antimicrobial drugs for the neonatal patient.
J. of the Am. Vet. Med. Assoc., 1984, 185 : 1088-1093.
- 52 - SINGH J., HUSSAIN O.
Therapeutic activity of sulphadimethoxine and Bifuran against *E. tenella* and effect of medication on the development of immunity.
Ann. de Parasito. Hum. et Comp., 1977, 52 (4) : 397-402.
- 53 - STOWE C.M., SISODIA C.S.
The pharmacology of sulphadimethoxine in dairy cattle.
Fed. Proc. 1963, 22 : 366.

- 54 - TREFOUEL Mr et Mme J., NITTI F., BOVET D.
Activité du para-aminophénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin.
C.R. Soc. de Biol., 1935, 120 : 756-758.
- 55 - TREFOUEL Mr et Mme J., NITTI F., BOVET D.
Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du para-aminophénylsulfamide.
Ann. Inst. Pasteur, 1937, Tome 58 : 30-47.
- 56 - VREE T.B., BENEKEN-KOLMER E.W., HEKSTER Y.A., SHIMODA M., MARTEA M.
Pharmacokinetics, N1-glycuronidation and N4-acetylation of sulphadime-thoxine in man.
Pharm. Week. Sci., 1990, 12 (2) : 51-52.

I N D E X

<u>Figures</u>	Pages
Fig. 1 - Surface sous la courbe d'un principe actif après administration par deux voies : IV et non IV	9
Fig. 2 - Evolution des concentrations plasmatiques des substances médicamenteuses ou toxiques en fonction du temps après administration autre que par la voie intraveineuse.....	22
Fig. 3 - Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans un système monocompartimental après administration intraveineuse (coordonnées cartésiennes).	25
Fig. 4 - Evolution des concentrations en fonction du temps dans un système à un compartiment après administration intraveineuse (coordonnées semi-logarithmiques).....	26
Fig. 5 - Variation de la concentration plasmatique en fonction du temps après administration intraveineuse d'un médicament, dans un système bicompartimental (coordonnées semi-logarithmiques).....	30
Fig. 6 - Modèle cinétique par voie intramusculaire.....	32
Fig. 7 - Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans un modèle à trois compartiments après administration intraveineuse (coordonnées semi-logarithmiques).....	33
Fig. 8 - Seuils des concentrations thérapeutique et toxique.....	35
Fig. 9 - Structure de la sulfamidochrysoïdine (PRONTOSIL ND)...	37
Fig. 10 - Structure de la sulfachrysoïdine.	38
Fig. 11 - Réduction <i>in vivo</i> de la sulfamidochrysoïdine.	38
Fig. 12 - Noyau benzène porteur de deux fonctions azotées en Para...39	
Fig. 13 - Structure de la sulfadiméthoxine.	40
Fig. 14 - Structure de la sulfadiméthoxine.	41
Fig. 15 - Réaction de diazotation.	43
Fig. 15'- Droite d'étalonnage entre 0,5 et 2,5 mg/ml.	57
Fig. 16 - Evolution des concentrations plasmatiques en SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg voies IM et SC.	66

	Pages
Fig. 17 - Evolution des concentrations plasmatiques en SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg voie IM.	67
Fig. 18 - Evolution des concentrations plasmatiques en SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg voie SC.	68

Schémas

S1 - Schéma général du devenir des médicaments dans l'organisme.....	5
S2 - Cycle entéro-hépatique.....	21
S3 - Représentation pharmacocinétique du modèle à un compartiment ouvert.	24
S4 - Représentation schématique du modèle bicompartimental ouvert.....	29

Tableaux

T1 - Taux de vascularisation de quelques organes.....	13
T2 - Bactéries inhibées par la SDMTX avec les C.M.I.....	46
T3 - Caractéristiques des animaux de l'expérience.	52
T4 - Tableau de dilution.....	54
T5 - Concentration des tubes étalons contenant la solution fille.....	55
T6 - Lecture à 545 nm des solutions des tubes étalons.....	56
T7 - Volumes injectés à la dose de 100 mg/kg.....	58
T8 - Temps des prises de sang.	59
T9 - Préparation des tubes échantillons.	59
T10 - Pharmacocinétique de la SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg en IM (p = 0,05).	63
T11 - Pharmacocinétique de la SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg en SC (p = 0,05).	64
T12 - Paramètres cinétiques de la SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg en IM (p = 0,05).	65
T13 - Paramètres cinétiques de la SDMTX chez les caprins : 100 mg/kg en SC (p = 0,05).	65

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE - Etude bibliographique	3
CHAPITRE I : NOTIONS FONDAMENTALES DE PHARMACOCINETIQUE	4
I. Résorption	5
I.1. Transports passifs	6
I.1.1. Diffusion passive	6
I.1.2. Filtration	7
I.2. Transport actif	7
I.3. Biodisponibilité	7
I.3.1. Evaluation de la biodisponibilité	8
I.3.1.1. Evaluation de la quantité de principe actif dans le sang	8
I.3.1.1.1. Aire sous la courbe	9
I.3.1.2. Evaluation de la vitesse de transfert au niveau du sang.....	10
I.3.2. Facteurs de variation de la biodisponibilité	10
I.3.2.1. Facteurs physiques et chimiques relatifs au principe actif	10
I.3.2.1.1. Taille des particules ou granulométrie	10
I.3.2.1.2. Etat cristallin	10
I.3.2.2. Facteurs relatifs à la forme pharmaceutique	11
I.3.2.2.1. Nature des formes galéniques	11
I.3.2.2.2. Nature de l'excipient	11
I.3.2.2.3. Technique de fabrication	11
I.3.2.3. Facteurs relatifs à l'animal traité	11
I.3.2.3.1. Etat pathologique	11
I.3.2.3.2. Particularités anatomiques	11
II. Distribution	12
II.1. Transport sanguin	12
II.2. Fixation au niveau des organes et tissus	13

	Pages
III. Biotransformations	14
III.1. Réactions de dégradation	15
III.1.1. Réactions d'oxydation	15
III.1.1.1. Hydroxylations	15
III.1.1.2. Oxydation	15
III.1.1.3. Désalkylation oxydative	15
III.1.2. Réactions de réduction	15
III.2. Réactions de conjugaison	15
III.2.1. Réaction de glucuronoconjugaison	16
III.2.2. Réaction d'acétylation	16
III.2.3. Réaction de méthylation	16
III.3. Facteurs influençant les biotransformations	17
III.3.1. Facteurs intrinsèques	17
III.3.1.1. Espèce	17
III.3.1.2. Race et souche	17
III.3.1.3. Sexe	17
III.3.1.4. Age	18
III.3.1.5. Variations individuelles	18
III.3.2. Facteurs extrinsèques	18
III.3.2.1. Etat physiologique	18
III.3.2.2. Etat nutritionnel	18
III.3.2.3. Etat pathologique	18
III.3.2.4. Facteurs écologiques	18
III.3.2.5. Facteurs tenant aux substances médicamenteuses ...	19
IV. Elimination	19
IV.1. Elimination rénale	20
IV.1.1. Filtration glomérulaire	20
IV.1.2. Réabsorption tubulaire	20
IV.2. Elimination digestive	21
IV.2.1. Voie biliaire	21
V. Paramètres et modèles pharmacocinétiques	22
V.1. Théorie compartimentale	23
V.1.1. Modèle monocompartimental	24
V.1.1.1. Administration intraveineuse	24
V.1.1.2. Paramètres pharmacocinétiques	26
V.1.1.2.1. Temps de demi-vie d'élimination	26
V.1.1.2.2. Volume apparent de distribution	27
V.1.1.2.3. Clairance plasmatique	27

	Pages
V.1.2. Modèle bicompartimental	28
V.1.2.1. Administration intraveineuse	29
V.1.2.2. Paramètres pharmacocinétiques	30
V.1.2.2.1. Temps de demi-vie.....	30
V.1.2.2.2. Aire sous la courbe.....	31
V.1.2.2.3. Volume de distribution	31
V.1.2.3. Administration intramusculaire	32
V.1.3. Modèles multicompartimentaux	33
V.1.4. Adaptation de posologie	34
CONCLUSION	36
CHAPITRE II : PHARMACIE CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA SULFADIMETHOXINE	37
INTRODUCTION	37
I. Pharmacie chimique	39
I.1. Structure et préparation	39
I.1.1. Structure	39
I.1.2. Principe de préparation.....	40
I.2. Propriétés physiques et chimiques.....	41
I.2.1. Propriétés physiques	41
I.2.2. Propriétés chimiques	42
II. Propriétés biologiques	43
II.1. Pharmacocinétique	43
II.1.1. Absorption	43
II.1.2. Distribution	43
II.1.3. Biotransformation	44
II.1.4. Elimination.....	44
II.2. Activité antimicrobienne	45
II.2.1. Mécanisme d'action	45
II.2.2. Spectre d'activité.....	45
II.2.3. Usages thérapeutiques	46
II.2.3.1. Indications	46
II.2.3.2. Associations médicamenteuses	46
II.3. Toxicité et effets secondaires	47
II.3.1. Troubles rénaux	47
II.3.2. Troubles sanguins	47
II.3.3. Troubles nerveux	47
II.3.4. Phénomènes allergiques	47
II.3.5. Troubles divers	48

	Pages
DEUXIEME PARTIE - Travaux expérimentaux	49
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE	50
I. Matériel d'étude	50
I.1. L'antibactérien	50
I.2. Matériel de laboratoire	50
I.3. Les animaux	51
I.3.1. Caractères généraux	51
I.3.2. Poids et âge des animaux	52
I.3.3. Identification	52
I.3.4. Mode d'entretien	52
II. Méthode d'étude	52
II.1. Méthode de dosage de la SDMTX	52
II.1.1. Principe de la méthode	52
II.1.2. Réalisation de la courbe d'étalonnage	53
II.1.2.1. Préparation de la solution mère	53
II.1.2.2. Préparation des solutions fille et intermédiaire	54
II.1.2.3. Concentrations des tubes étalons	54
* Tableau de dilution	54
* Calcul des concentrations des tubes étalons.....	55
II.1.2.4. Détermination des densités optiques	55
II.1.2.5. Tracé de la courbe d'étalonnage	56
II.1.3. Dosage plasmatique de la SDMTX	56
II.1.3.1. Administration de la SDMTX aux animaux	56
* Dose de SDMTX administrée	56
* Voies d'administration	58
* Lieu d'injection	58
II.1.3.2. Prélèvement de sang	58
* Technique de prélèvement	59
II.1.3.3. Dosage plasmatique de la SDMTX	59
II.2. Analyse statistique	60
II.2.1. Estimation de la moyenne, de la variance et de l'écart-type à partir d'un échantillon de taille n.	61
II.2.2. Test de comparaison des moyennes.	61
CHAPITRE II : RESULTATS	62

	Pages
<u>CHAPITRE III : INTERPRETATION ET DISCUSSION</u>	69
III.1. Analyse des concentrations plasmatiques	69
III.2. Analyse pharmacocinétique	70
III.3. Analyse des paramètres cinétiques	70
III.4. Adaptation d'une posologie	71
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	72
BIBLIOGRAPHIE	75
INDEX	84
TABLE DES MATIERES	86

SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE DAKAR

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

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

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