

**TD85.14**

UNIVERSITE DE DAKAR

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

ANNEE 1985

N° 14



**DOSAGE DU CHLORAMPHENICOL PAR LA VOIE  
MICROBIOLOGIQUE  
APPLICATION A LA DETERMINATION  
DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES  
CHEZ LE MOUTON**

THESE

présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1985  
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar  
pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE  
(Diplôme d'Etat)

par

YEMADJE Philomène Laétitia épouse KOUDANDE  
née le 14 novembre 1954 à Bohicon (BENIN)

- Président du Jury : Monsieur François DIENG,  
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
- Rapporteur : Monsieur Ayayi Justin AKAKPO,  
Maître de Conférences agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar
- Membres : Monsieur Lamine NDIAYE,  
Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar  
Monsieur Humbert GIONO-BARBER,  
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
- Directeur de Thèse : Monsieur Adébayo François ABIOLA,  
Maître Assistant à l'E.I.S.M.V. de Dakar

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

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT POUR  
L'ANNEE UNIVERSITAIRE 1984 - 1985  
-----

I- PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1. ANATOMIE-HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

Charles Kondi AGBA.....Maître de Conférences  
Mme Marie-Rose ROMAND.....Assistante de Recherches  
Charles BIMENYIMANA.....Moniteur  
Kokouba K. AKOH.....Moniteur

2. CHIRURGIE - REPRODUCTION

Papa El Hassan DIOP.....Maître-Assistant  
Eric HUMBERT.....Assistant  
Boukassim SALIFOU.....Moniteur

3. ECONOMIE - GESTION

N.....Professeur

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

Malang SEYDI.....Maître-Assistant  
Serge LAPLANCHE.....Assistant  
Haïlémarïam MEKONNEN.....Moniteur

5. MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Justin Ayayi AKAKPO.....Maître de Conférences  
Pierre SARRADIN.....Assistant  
Pierre BORNAREL.....Assistant de Recherches  
Bassirou MOHAMADOU.....Moniteur

6. PARASITOLOGIE-MALADIES PARASITAIRES-ZOOLOGIE

Louis Joseph PANGUI.....Maître-Assistant  
Jean BELOT.....Assistant  
Baba KAMARA.....Moniteur

7. PATHOLOGIE MEDICALE-ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET CLINIQUE AMBULANTE

Théodore ALOGNINUWA.....Maître-Assistant  
Roger PARENT.....Maître-Assistant  
Ousmane TRAORE.....Moniteur

8. PHARMACIE-TOXICOLOGIE

François Adébayo ABIOLA.....Maître-Assistant  
Mme Laétitia KOUDANDE née YKALJE. Monitrice

9. PHYSIOLOGIE-THERAPEUTIQUE-PHARMACODYNAMIE

Alassane SERE.....Professeur  
Moussa ASSANE.....Maître-Assistant  
Mamadou PARE.....Moniteur

.../...

10. PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Germain Jérôme SAWADOGO.....Maître-Assistant

11. ZOOTECHNIE-ALIMENTATION

Ahmadou Lamine NDIAYE.....Professeur

Abassa KODJO.....Assistant

Ngobi Orou GOUNOU.....Moniteur

CERTIFICAT PREPARATOIRE AUX ETUDES VETERINAIRES (CPEV)

Bouna Alboury DIOP.....Moniteur

II - PERSONNEL VACATAIREBIOPHYSIQUE

René NDOYE.....Professeur  
Faculté de Médecine  
et de Pharmacie  
UNIVERSITE DE DAKAR

Alain LE COMTE.....Maître-Assistant  
Faculté de Médecine  
et de Pharmacie  
UNIVERSITE DE DAKAR

BIOCLIMATOLOGIE

Paul NDIAYE.....Maître-Assistant  
Faculté des Lettres et  
Sciences Humaines  
UNIVERSITE DE DAKAR

BOTANIQUE

Guy MAYNART.....Maître de Conférences  
Faculté de Médecine  
et de Pharmacie  
UNIVERSITE DE DAKAR

ECONOMIE GENERALE

Oumar BERTE.....Assistant  
Faculté des Sciences  
Juridiques et Economiques  
UNIVERSITE DE DAKAR

RATIONNEMENT

Ndiaga MBAYE.....Docteur Vétérinaire  
L.N.E.R.V.  
DAKAR/HANN

AGROSTOLOGIE

Khassoum DIEYE.....Docteur Vétérinaire  
L.N.E.R.V.  
DAKAR/HANN

AGRO-PEDOLOGIE

Mamadou KOUMA.....Ingénieur Agronome  
O.M.V.G.  
DAKAR

III - PERSONNEL EN MISSION (prévu pour 1984-1985)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A.L. PARODI..... Professeur  
E.N.V. - ALFORT

PARASITOLOGIE

Ph. DORCHIES..... Professeur  
E.N.V. - TOULOUSE

CHIMIE BIOLOGIQUE ET MEDICALE

J.P. BRAUN..... Professeur  
E.N.V. - TOULOUSE

CHIRURGIE

A. CAZIEUX..... Professeur  
E.N.V. - TOULOUSE

PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION - OBSTETRIQUE

Daniel TAINURIER..... Professeur  
E.N.V. - NANTES

DENREOLOGIE

Jacques ROZIER..... Professeur  
E.N.V. - ALFORT

PATHOLOGIE BOVINE

Jean LECOANET..... Professeur  
E.N.V. - NANTES

PATHOLOGIE GENERALE - IMMUNOLOGIE

Jean OUDAR..... Professeur  
E.N.V. - LYON

PHARMACIE - TOXICOLOGIE

Lofti EL BAHRI..... Maître de Conférences  
Agrégé  
E.N.V. - SIDI-THABET  
TUNISIE

ZOOTECNIE-ALIMENTATION

Yawo E. AMEGEE..... Maître-Assistant  
Ecole d'Agronomie  
UNIVERSITE DU BENIN  
TOGO



°  
///E

///) EDIE

CE.

///)///) ODESTE

/// RAVAIL ....

- **A LA MEMOIRE DE MON PERE TANT CHERI,**

*Quels sacrifices n'as-tu pas consentis pour me mettre sur le chemin qui m'a conduite aujourd'hui ici.*

*La mort t'a fauché au moment où les graines que tu as mises en terre sont entrées en floraison.*

*Je regrette amèrement ton absence en ce jour.*

*Ce travail honore ta postérité.*

*Que ton âme repose en paix.*

- **A MA MERE,**

*Malgré ce récent coup dur, tu continues d'oeuvrer pour l'avenir de tes enfants.*

*Femme brave, tu es un exemple à suivre.*

*Amour filial.*

- **A MON MARI,**

*Que la confiance, la patience et la compréhension soient toujours au rendez-vous les moments les plus éprouvants de notre vie conjugale pour que s'éternise ce profond amour.*

- **A MA FILLE : TOGNISSE MARLENE,**

*Ta présence et ton sourire ont contribué à la réalisation de ce travail.*

*Qu'il te serve d'exemple à suivre et à dépasser.*

- **A MES FRERES AINES, AMBROISE ET SEVERIN,**

*Pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

*Trouvez à travers ces quelques lignes le témoignage de mon grand amour fraternel.*

- **A MES SOEURS, MARIE-LOUISE, ESTELLE, GISELLE ET CLEMENCE,**

*L'union fait la force. Ce travail est le vôtre.*

*Ne jamais démentir et mieux faire.*

- A MES JEUNES FRERES ET SOEURS, COUSINS ET COUSINES,  
NEVEUX ET NIECES,  
*Avec l'espoir que vous ferez mieux.*
  
- A MON ONCLE JEAN ALITONOU ET SA FEMME,  
*Votre présence a fait qu'à Dakar, je ne me suis  
jamais sentie loin de mon pays.  
Profonde affection et sincères remerciements.*
  
- A MES AMIES, EN PARTICULIER SAIZOMOU Laure, AKOFFODJI Honorine,  
YEHOUEYOU Elisabeth,  
*Pour que nos liens se resserrent davantage.*
  
- AUX Docteurs d'ALMEIDA Johannes, AKPLOGAN Denis et  
TOGBE Ossénatou,  
*Sincères amitiés.*
  
- A Nafissatou NDIAYE,  
*Plus qu'une amie, je trouve en toi une soeur.  
Meilleurs souvenirs sans oublier ta famille.*
  
- A Touré ADAM YACOUBOU,  
*Nos conseils mutuels pendant les moments durs de  
"carrière" n'ont pas été vains.  
J'admire ton courage.*
  
- A Hortense AHOUNOU et Riana BADA,  
*Pour tous les soins dont vous entourez votre petite  
Marlène.*
  
- A SALIFOU Sahidou,  
*Je ne saurais te remercier pour ton attachement.  
Courage à toi.*

- A Yacine NDIAYE,  
*Ta perte subite nous a fortement abattus.  
Que le Bon Dieu t'accueille dans son paradis.*
- Aux Docteurs GOUNOU N'Gobi, AKPO Elie, YESSOUFOU Nassirou,  
*Meilleurs souvenirs.*
- Aux Docteurs GUELLY Pierre, ALLOGNINOUIWA Théodore,  
HOUNTONDI Honoré et SINTONDI Basile,  
*Profonde gratitude.*
- Aux Docteurs Barthélémy AMIDJOGBE et Issa SANOU,  
*Pour votre entière disponibilité.*
- Au Docteur AZANDEGBE Edouard,  
*In memoriam.*
- A mes compagnons de la 12e promotion, en particulier  
Evelyne PRINCE, Fatou TOURE, Boukassim SALIFOU,  
Ousmane TRAORE, Kossi AKOH, Mamadou PARE et Alain ANGRAND.
- A Madame Odile de CAMPOS,  
*Pour le soutien moral que tu m'as apportée durant  
les moments de stress.*
- A tous mes compagnons du CPU (BENIN), en particulier  
AKPOVO Germaine et KPOGBEZAN Barnabé.
- A tous les Béninois à Dakar, en particulier Cathérine  
AYADOKOUN, Clotilde CAPO-CHICHI, Yvette DOHOU.
- Au personnel technique des laboratoires de Microbiologie,  
de Pharmacie-Toxicologie.
- A tous les Enseignants qui ont contribué à ma formation.
- A tous ceux qui m'ont aidée pour la réalisation de ce travail.
- A mon pays hôte : le SENEGAL.
- A ma patrie : le BENIN

A NOS MAITRES

- A Monsieur Adébayo François ABIOLA,

*Vous nous avez inspiré ce sujet de thèse.  
Votre constante disponibilité, vos conseils fraternels  
et l'intérêt soutenu que vous avez porté au sujet ont  
permis la réalisation de ce travail.*

*"Le souci du travail bien fait" : tel est le souvenir  
que nous gardons de vous.*

*Vive reconnaissance.*

- A Monsieur Pierre BORNAREL,

*Votre participation active au travail de laboratoire  
et vos judicieuses observations nous ont été d'un appoint  
terrible.*

*Profonde gratitude.*

A NOS JUGES

- A Monsieur François DIENG,

*Vous avez accepté avec un manifeste plaisir la  
présidence de notre Jury de thèse.*

*Hommage respectueux.*

- A Monsieur Ayayi Justin AKAKPO,

*Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de  
rapporter ce travail.*

*Pour avoir dirigé en partie ce travail, votre rigueur  
scientifique nous a profondément marquée.*

*Sentiments respectueux.*

- A Monsieur Ahmadou Lamine NDIAYE,

*Malgré vos nombreuses occupations, vous avez accepté  
de participer à notre Jury de thèse.*

*Sincère gratitude pour votre précieux enseignement.*

- A Monsieur Humbert GIONI-BARBER,

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

*Profonde reconnaissance.*

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

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

Jusqu'aux années 1970, l'étude des médicaments avait surtout pour objet leurs propriétés pharmacodynamiques c'est-à-dire l'action sur l'organe isolé et sur l'animal entier. La posologie avait été délaissée car on pensait qu'une posologie moyenne était satisfaisante.

Depuis quelques années, les techniques de dosage des médicaments dans les liquides biologiques ont permis de suivre le séjour du médicament dans l'organisme. On s'est aperçu que les modalités de ce séjour sont susceptibles de varier d'un individu à l'autre et d'entraîner une modification de la concentration efficace de médicament dans le sang, d'où l'avènement de la pharmacocinétique.

Toutefois, la détermination de l'activité d'un produit en valeur absolue s'avère souvent difficile.

Pour un produit antibiotique, le seuil d'activité est la C.M.I (Concentration Minimale Inhibitrice). La connaissance de cette C.M.I permet de prévoir l'activité de l'antibiotique en solution plasmatique après injection à un animal ou à un homme.

Les deux éléments, C.M.I et activité du produit en solution plasmatique après injection sont donc liés. Ils permettent de déterminer, les conditions d'emploi dudit produit à des fins thérapeutiques dans des conditions bien définies.

En effet, selon les pays, les espèces animales et les races concernées, les doses et les rythmes d'administration de l'antibiotique peuvent changer.

Nous avons choisi de mener notre étude sur le chloramphénicol car il est l'un des antibiotiques les plus utilisés en Médecine vétérinaire. La raison de cette utilisation découle de son large spectre d'activité bactériostatique notamment sur les germes Gram négatif, de son excellente diffusion tissulaire et de son coût relativement faible grâce à son obtention par synthèse.

Après avoir constaté grâce à une étude bibliographique, des variations importantes dans les posologies de cet antibiotique pour une même espèce, nous avons pensé suivre sa cinétique *in vivo* par la détermination des concentrations sanguines chez le "mouton local". Nous avons choisi la méthode de titrage microbiologique par diffusion en gélose.

L'avènement des techniques modernes, plus précises, plus élégantes comme la chromatographie à haute performance rend cette méthode un peu caduque. Encore faut-il avoir la chance de faire partie d'un laboratoire qui en est équipé ?

Notre travail sera conçu en deux parties :

- *La première partie* traitera de l'étude bibliographique du chloramphénicol

- *La deuxième partie*, expérimentale, sera réservée aux essais de dosage après la description du matériel et des techniques employées. Puis les résultats obtenus seront interprétés afin d'en tirer des conclusions judicieuses.

./.

PREMIERE PARTIE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE



Le chloramphénicol est un antibiotique de structure chimique simple qui répond à la formule brute  $C_{11} H_{12} O_5 N_2 Cl_2$ .

Il a été isolé en 1947 par EHRlich, BARTZ, SMITH, JOSLYN et BURKHOLDER (16) à partir de Streptomyces venezuelae et introduit en thérapeutique en 1948.

Cette première partie de notre travail comprendra trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous donnerons un aperçu bref de la pharmacie chimique du chloramphenicol

- Dans le deuxième, nous mettrons un accent particulier sur ses propriétés biologiques

- Dans le troisième, nous passerons en revue ses utilisations et sa toxicité.

## CHAPITRE PREMIER

### PHARMACIE CHIMIQUE

Dans ce chapitre, nous étudierons :

- La classification et la structure
- La synthèse
- Les propriétés physiques et chimiques.

#### A - Classification - Structure

Le Chloramphénicol était classé parmi les antibiotiques dérivés des acides aminés avec la Viomycine et la Cyclosérine, sa structure se rapprochant de celle de la tyrosine. A l'heure actuelle, il est considéré comme le chef de file d'une famille. CONTROULIS, CROOKS, REBSTOCK et BARTZ (10) ont proposé la formule plane développée de la figure n° 1.

Dans cette formule, centrée sur un noyau propane, nous remarquons :

- sur le carbone C1, un groupement nitrophényl et un groupement hydroxyle
- sur le carbone C2, un groupement dichloroacétamido
- sur le carbone C3 une fonction alcool secondaire.

La présence de ces groupements donne le nom de paranitrophényl - 1 dichloracétamido - 2 propane diol 1 - 3.

Nous constatons aussi la présence de deux carbones asymétriques, ce qui rend compte de l'existence de quatre stéréoisomères correspondant aux séries érythro et thréo selon la position spatiale des deux groupements - OH et - NH des C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub>.

Le Chloramphénicol qui répond à la formule ci-dessus, est le D(-) thréo paranitrophenyl - 1 dichloracétamido - 2 propane diol 1 - 3. C'est le seul des quatre isomères possibles qui possède une activité antibiotique.

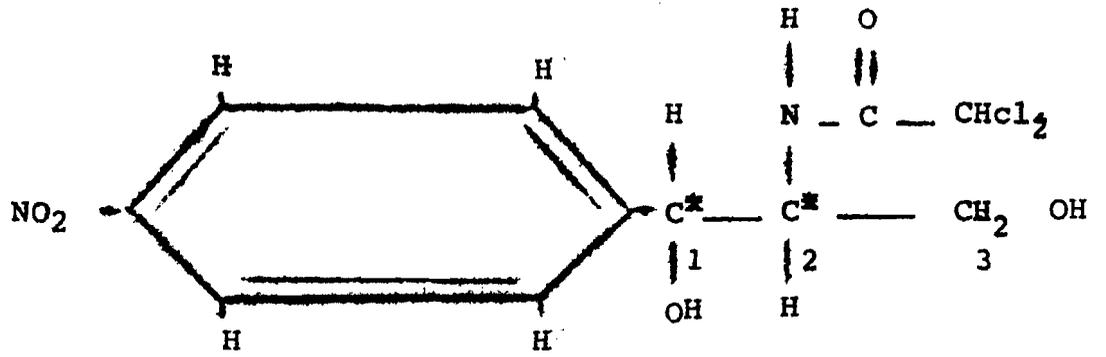


Figure n° 1 : Formule plane développée  
du Chloramphénicol

Les groupements de la molécule du chloramphenicol sont d'une importance considérable. En effet, comme nous le verrons, le groupement nitré est responsable de l'activité de la molécule alors que le groupe dichloracétamido est important dans les réactions colorées d'identification. La fonction alcool secondaire conduit à la formation d'esters.

### B - Synthèse

Le chloramphenicol est le premier antibiotique d'origine biologique dont la synthèse chimique a été réalisée, d'où sa production industrielle.

Cette synthèse a été faite totalement dans les laboratoires PARKE-DAVIS par l'équipe CONTROULIS (11).

Schématiquement, cette synthèse fait appel à une série de réactions classiques qui, partant soit de l'acétophénone, soit de la para-nitroacétophénone, aboutissent au chloramphenicol par des opérations complexes que nous ne jugeons pas important de détailler.

### C - Propriétés physiques

Le chloramphenicol se présente sous forme de composés cristallins incolores ou légèrement verdâtres d'un goût très amer. C'est un alcool fortement lipophile.

#### 1. Constantes physiques

Les constantes physiques du chloramphenicol sont résumées au tableau n° 1

MASSE MOLECULAIRE	323,14
POINT DE FUSION	149°C à 153°C
POUVOIR ROTATOIRE DANS L'ETHANOL (5g / 100ml)	à 20°C : + 20° à 25°C : + 18,5°
SPECTRE D'ABSORPTION	298 à 278 nanomètres (nm)

Tableau n° 1 Constantes physiques du Chloramphenicol

## 2. Solubilité à la température ordinaire

Le chloramphenicol est très peu soluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques usuels comme nous l'indique le tableau n° 2

EAU	2,5 mg/ml
PROPYLENE GLYCOL	150,8 mg/ml
ETHANOL	Très importante
ACETATE D'ETHYLE	Très importante

Tableau n° 2      Solubilité du chloramphénicol dans l'eau  
et quelques solvants organiques.

Source (4)

### D - Propriétés chimiques

Les propriétés chimiques du chloramphénicol sont nombreuses ; nous n'insisterons que sur quelques-unes parmi les plus essentielles.

#### 1. Stabilité

La propriété chimique essentielle du chloramphenicol est sa grande stabilité.

En effet, c'est une molécule thermostable : elle résiste à l'ébullition, notamment elle demeure stable à 100° C pendant 5 heures. Ceci entraîne une résistance du produit aux traitements culinaires pouvant conduire à la présence de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale.

Cette molécule est aussi stable en milieu acide, donc stable en milieu gastrique; ce qui facilite son administration per os chez les monogastriques.

De même, elle est stable en solution d'où une facilité d'utilisation.

./.

## 2°) Réactions d'identification

### 2.1. Réaction due au groupement nitré

Ce groupement peut-être réduit en  $\text{NH}_2$  avec obtention d'une amine primaire aromatique permettant d'avoir des réactions de diazotation, ce qui peut être exploité pour le dosage.

### 2.2. Réaction due à la présence de chlore

Le groupement dichloro-acétamide peut libérer du chlore par précipitation avec du nitrate d'argent ( $\text{Ag NO}_3$ ). Après ébullition avec de la potasse (KOH alcool) ; on obtient du chlorure de potassium (KCl) qui précipite avec  $\text{Ag NO}_3$  ; ceci peut être exploité pour le dosage : on aura une minéralisation par KOH suivi du dosage du chlore minéralisé.

## 3°) Dérivés du chloramphénicol

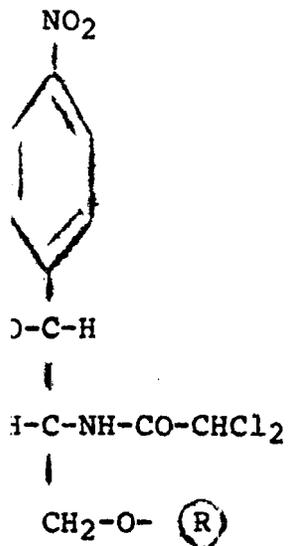
### 3.1. Les esters

L'estérification de la fonction alcool primaire à l'aide d'acides gras supérieurs (palmitique, stéarique, stéaroyl ou palmitoyl - glycolique) conduit à la formation d'esters.

Ces esters sont dépourvus d'amertume et sont utilisés en suspensions, émulsions pour l'administration orale surtout chez l'enfant.

Entre autre, ces esters sont plus solubles ; ce qui pourrait augmenter la durée d'action en donnant des effets retards (liposolubilité) ou augmenter la rapidité d'action (hydrosolubilité)

Les formules de ces types de dérivés sont résumées dans le tableau n° 3



R	ESTERS OBTENUS
-OC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COO Na	Hemisuccinate (sel de sodium) soluble dans l'eau : SOLNICOL
OC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -CH <sub>3</sub>	Palmitoyl (TIFOMYCINE) poudre aromatisée ou sirop
OC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -CH <sub>3</sub>	Stearoyl : SINTOMYCETINE Suspension orale
-OC-CH <sub>2</sub> -O-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -CH <sub>3</sub>	Stearoyl - glycolyl

TABLEAU N° 3 : Les esters du chloramphénicol

Source (28)

### 3.2. Le Thiamphénicol ou Thiophénicol

Dans le thiamphénicol, le groupement nitré est remplacé par le groupement Sulfone méthyl (SO<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>).

Le thiamphénicol présente les propriétés suivantes (comparées à celles du chloramphénicol qu'on détaillera dans le chapitre suivant)

- L'absorption digestive est plus lente
- La stabilité est plus grande
- Il n'est pas métabolisé dans l'organisme humaine ; ainsi, il atteint des taux plus élevés et plus sûrs que le chloramphénicol dans la bile et dans l'urine (33).

- La toxicité est plus réduite ; notamment il ne provoque pas de pancytopénie irréversible.

Il est peu utilisé en Médecine Vétérinaire du fait de son prix plus élevé ; mais en Médecine humaine, il est préféré au chloramphenicol où il convient bien au traitement des entérites à salmonelles.

./.

Au total, le chloramphénicol, de structure chimique simple, obtenu par synthèse totale, est un antibiotique très stable dont la molécule permet d'avoir des esters qui serviront à moduler ses propriétés biologiques.

## CHAPITRE II

### PROPRIETES BIOLOGIQUES

Les propriétés biologiques que nous retenons sont d'une part la pharmacocinétique et d'autre part l'activité antibactérienne.

#### A - Pharmacocinétique

Le devenir dans l'organisme d'un antibiotique après son administration est un aspect fondamental de l'étude de ce médicament.

La pharmacocinétique comprend quatre étapes

- l'absorption c'est-à-dire la pénétration dans le sang à partir des différentes voies d'administration (orale, parentérale)
- la distribution à partir du sang dans les divers organes et tissus
- les transformations chimiques ou biotransformations qui s'effectuent principalement au niveau du foie
- l'élimination par diverses voies (rénale, biliaire secrétions diverses).

#### 1 - Absorption - Taux plasmatique

L'absorption peut se faire soit par la voie orale, soit par la voie parentérale.

Par la voie orale, le chloramphénicol est rapidement absorbé par les muqueuses digestives chez les Monogastriques. Cette absorption se fait essentiellement par les vaisseaux chylifères. Par contre, chez les Ruminants adultes, l'absorption serait nulle selon les travaux de THEODORIDES cité par LASSERRE (27) : l'antibiotique serait détruit par les enzymes de la microflore du rumen. Cette destruction proviendrait de la réduction du groupement nitré en groupement amine aromatique par la nitroréductase de la microflore du rumen.

Par la voie parentérale, la résorption est rapide par voie intramusculaire ou intraveineuse. ./.

Les travaux réalisés par différents auteurs nous illustrent les modalités de cette absorption que nous résumons dans le tableau n° 4

ESPECE	VOIE	DOSE UTILISEE.	TEMPS	TAUX SERIQUES (mcg/ml)	AUTEURS.
Homme	per os	2g	2h	20 - 40	WEINSTEIN
Cheval	per os	50mg / kg	45 mn	50	ZAKOPAL
	per os	15mg / kg	à 60 mn	50	BROOK
Chien	per os	75mg / kg	4h	40	GLASKO
Mouton	per os	50mg / kg	-	0	THEODORIDES
	intra abomasale.	50mg / kg	2h	15	"

Tableau n° 4 : Modalités de l'absorption du chloramphenicol

Source (27)

D'après les travaux de DAVIS et al (12), le temps de demi-vie plasmatique du chloramphénicol après une administration intraveineuse de 22 mg/kg, varie énormément d'une espèce à une autre comme le montre le tableau n° 5

ESPECES ANIMALES.	TEMPS DE DEMI-VIE PLASMATIQUE EN HEURES
Chat.....	5,1
Chien.....	4,2
Chèvre.....	2
Porc.....	1,3
Cheval.....	0,9

Tableau n° 5 : Temps de demi-vie plasmatique du chloramphénicol

Source (12)

Nous remarquons que le temps de demi-vie plasmatique est plus long chez le chat que chez les autres espèces. Ceci s'explique par le fait que le chat déficient sur le plan de la glucuron-conjugaison, sa capacité à métaboliser le chloramphenicol se trouve réduite.

Cette déficience explique aussi la sensibilité plus marquée du chat aux phénomènes toxiques produits par cet antibiotique en particulier lors des administrations réitérées.

## 2 - Distribution

Après absorption, le chloramphénicol étant fortement lipophile, pénètre facilement dans les cellules et diffuse largement dans l'organisme. Toutefois, cette distribution est inégale.

Les concentrations de chloramphénicol dans les différents organes seraient plus élevées que dans le sang mais très diverses. Elles ne permettent pas de préciser le dosage dans les tissus car la concentration de la partie libre seule active, n'est pas connue ; elle serait probablement égale ou inférieure à celle du plasma sanguin.

On obtient généralement selon BRETON (8) des concentrations :

- supérieures ~~aux~~ concentrations plasmatiques dans l'urine, les reins, le foie, la rate, les poumons, le pancréas et la bile.
- identiques dans les muscles; ce qui pose le problème de résidus dans ces derniers
- inférieures dans la graisse, le cerveau, le liquide céphalorachidien et l'humeur aqueuse.

Notons particulièrement que le chloramphénicol diffuse dans le liquide cérébrospinal mieux que les autres antibiotiques, d'où son utilisation dans les affections méningées.

Il diffuse très bien dans la lymphe avec une concentration spécifique qui est supérieure à celle du sang.

D'autre part, il passe la barrière placentaire. Il passe aussi dans le lait dont la teneur est ~~chez la vache~~ laitière en lactation la moitié de celle du plasma.

### 3 - Biotransformations

Les biotransformations sont simples et s'effectuent principalement au niveau du foie.

Elles se font selon deux procédés

- l'hydrolyse de la fonction dichloracétamide
- la glucuroconjugaison hépatique.

En outre, une forme amine aromatique est signalée dans la bile du chien et du rat ; elle proviendrait de la réduction du groupement nitré (NO<sub>2</sub>) en une fonction amine selon GLASKO et al cités par LASSERRE (27).

### 4 - Elimination

Le chloramphénicol est éliminé surtout sous forme de métabolites.

Le métabolite principal est un glucuronide chez la plupart des espèces animales. Chez les bovins, il représente les trois quarts du chloramphénicol métabolisé (32). Les chats font exception car ils n'ont pas la possibilité de la glucuroconjugaison comme l'ont révélé aussi les travaux de WATSON A. D. J. (43)

L'élimination est essentiellement urinaire. En effet, la concentration en antibiotique dans les reins est vingt fois supérieure à celle que l'on peut déceler dans le plasma. Après 24 heures, près de 90 p 100 d'une dose orale sont éliminés par cette voie, mais seulement 5 à 10 p 100 de la dose administrée sont excrétés sous forme active (25).

Les produits de dégradation inactifs sont secrétés par les tubules rénaux, tandis que la partie active non métabolisée l'est par filtration glomérulaire.

Ceci conduit DRETON (8) à proposer particulièrement chez le chat d'augmenter l'intervalle entre les prises en

./.

cas d'insuffisance rénale pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment.

Le chloramphénicol s'élimine également par la bile environ 3 p 100 (27) et à un moindre degré dans le liquide céphalorachidien et l'humeur aqueuse.

L'élimination mammaire existe, mais elle est de courte durée.

Au total, nous pouvons souligner l'absorption particulière du chloramphénicol par les vaisseaux chylifères, lieu de prédilection des Salmonelles. Ce passage justifie l'intérêt de l'utilisation du produit dans les Salmonelloses animales et dans la fièvre typhoïde chez l'homme.

#### B - Activité antibactérienne

L'étude expérimentale de l'activité antibactérienne des antibiotiques in vitro sur les cultures bactériennes a permis de définir certaines notions fondamentales en matière d'antibiothérapie qui sont :

- le mécanisme d'action des antibiotiques
- le spectre d'activité
- les antibiorésistances
- les incompatibilités.

Cette étude ne peut se faire que grâce à la connaissance de l'anatomie fonctionnelle des bactéries.

#### 1 - Rappel d'anatomie fonctionnelle des bactéries

La bactérie, cellule vivante, possède certains constituants dont les principaux sont : le cytoplasme, le noyau, les plasmides, la membrane cytoplasmique. et la paroi comme le montre le schéma n° 1.

- le noyau : il est caractérisé par le chromosome bactérien qui est unique et circulaire; il porte l'information génétique.

- les plasmides : Ce sont des fragments de D N A ex-

trachromosomiques que peuvent porter les bactéries.

Leur connaissance est importante car ils président à certaines fonctions de la bactérie, en particulier le plasmide de résistance ou Facteur R peut être responsable de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

La résistance ainsi transférée peut devenir épidémique dans une flore bactérienne.

Le D N A des plasmides se réplique de manière analogue au D N A chromosomique.

- La membrane cytoplasmique ; est caractérisée surtout par sa perméabilité sélective.

- La paroi est une enveloppe rigide responsable de la forme de la bactérie. Elle la protège contre le choc osmotique et elle est également le siège de la coloration de GRAM.

Enfin, les bactéries sont capables d'une vie de relation. Elles peuvent échanger des informations. Ces échanges ont lieu par passage de D N A d'une bactérie à une autre soit par transformation, soit par conjugaison de type sexué avec accolement d'une donatrice et d'une réceptrice, soit par l'intermédiaire d'un virus spécifique du monde bactérien, les bactériophages qui peuvent entraîner une information d'une bactérie à une autre : c'est la transduction.

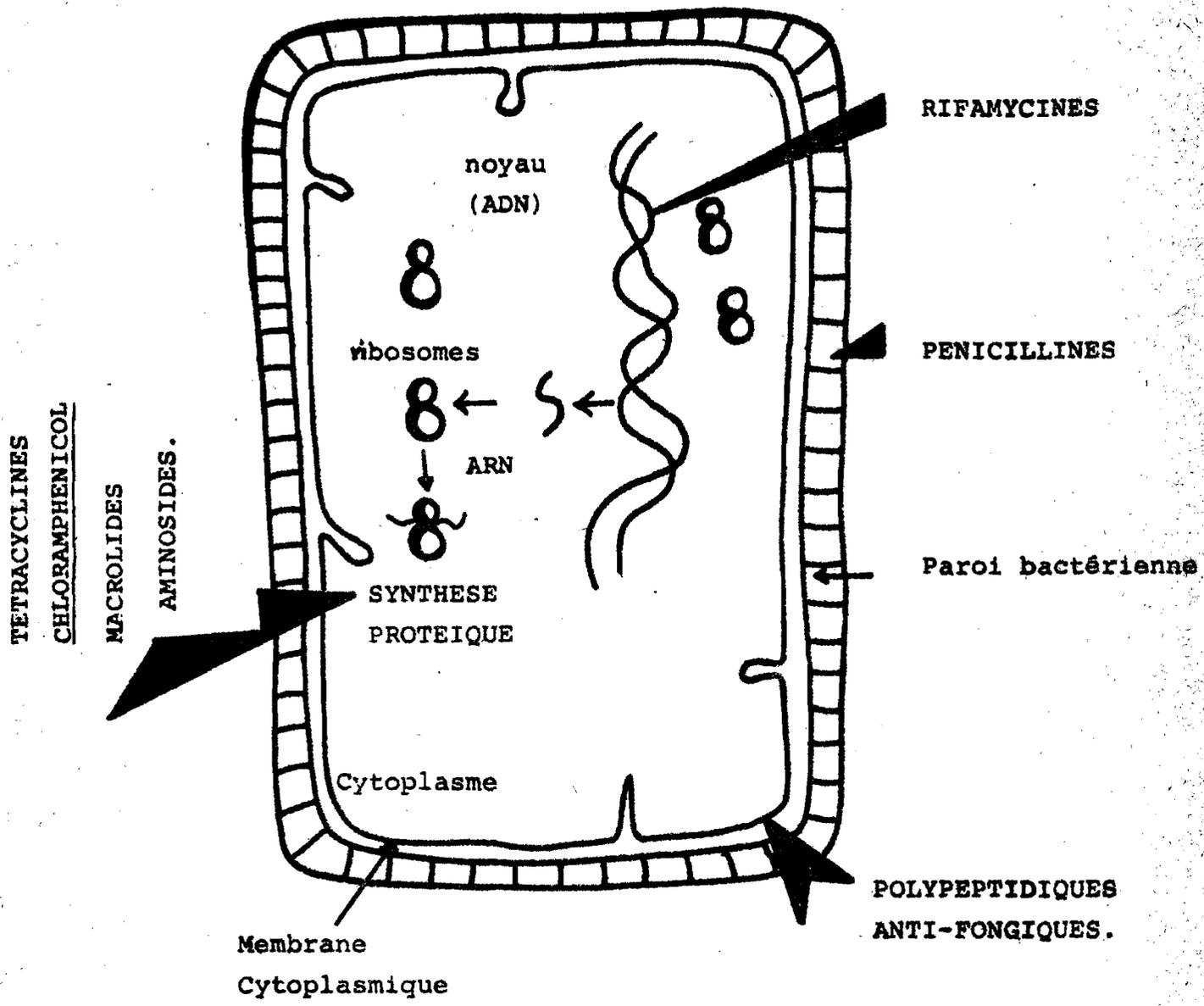


Schéma d'une bactérie et sites d'action  
des principaux antibiotiques

## 2 - Rôle de la structure de la molécule

Les propriétés antibactériennes du chloramphénicol sont variables selon l'isomère considéré.

Les formes érythro sont inactives ; la forme L (+) thréo est très faiblement active (21). Par contre la forme D (-) thréo est très active.

Des expériences de modification de structure ont montré que l'encombrement stérique de la molécule est essentiel (19) ; par exemple, lorsque le groupement nitré est remplacé par une fonction bromée ou méthyl - sulfone, on obtient un corps à activité antibactérienne.

D'après HANN (21) le cycle benzénique doit garder sa structure aromatique pour que la molécule reste active.

## 3 - Mode d'action

Il semble que l'action principale de cet antibiotique soit due à sa polarité, à ses groupements électronégatifs perturbateurs des réactions d'oxydoréduction (9).

En effet, le chloramphénicol est bactériostatique ; son action sur les microorganismes consiste en une perturbation de la synthèse des protéines. Lorsqu'on ajoute une concentration inhibitrice de chloramphénicol à une culture bactérienne, les synthèses protéiques s'arrêtent, des preuves directes ont été obtenues par analyse biochimique.

On a pu démontrer que le chloramphénicol se fixe sur la fraction 50S des ribosomes bactériens, s'opposant de ce fait à la fixation de l'ARN<sup>m</sup> messenger sur ces derniers. Ainsi, il empêche au niveau ribosomal le fonctionnement du complexe

amino - acyl - ARN<sup>t</sup> + ribosome + ARN messenger (5).

Il s'en suit que la bactérie ne peut plus se diviser car ne pouvant plus synthétiser ses éléments constitutifs. En revanche, elle reste parfaitement viable : il s'agit d'un effet uniquement bactériostatique.

#### 4 - Spectre d'activité

Le spectre d'activité d'un antibiotique correspond à l'ensemble des germes sensibles à cet antibiotique.

Ce spectre est très large pour le chloramphénicol comme l'indique le tableau n° 6. Il s'étend des bactéries Gram négatif et Gram positif aux Rickettsies Mycoplasmes et Chlamidiés. L'activité contre les Gram négatif est supérieure à l'activité contre les Gram positif.

Le chloramphénicol exerce une action bactériostatique surtout, mais quelques fois bactéricide vis-à-vis de certaines espèces ; ce qui est à l'origine de sa très large utilisation en Médecine vétérinaire.

En Médecine humaine, son utilisation la plus intéressante est due à son activité contre Salmonella. Il est en outre efficace contre les infections à Haemophilus, Bordetella, Brucella et Rickettsia.

Par ailleurs, des études faites in vitro ont montré que de faibles concentrations du produit sont efficaces sur de nombreux germes. Par contre, certains streptocoques et staphylocoques demandent des concentrations plus importantes.

FORTER et RAULT cités par BRETON ont étudié les concentrations minimales inhibitrices du chloramphénicol sur quelques germes in vitro comme l'indique le tableau n° 7.

G E R M E S	!	ACTIVITE DU CHLORAMPHENICOL IN VITRO
Cocci Gram +	!	+ +
Cocci Gram -	!	+ + +
Bacilles Gram +	!	
C. diphtheria	!	+ -
B. anthracis	!	+ -
Listeria	!	+ +
Bacilles Gram -	!	
Coliformes	!	+ +
Klebsiella	!	+ +
Aerobacter	!	+ +
Proteus mirabilis	!	+
Pseudomonas aeruginosa	!	+
Haemophilus	!	+ +
Salmonella	!	+ + +
Shigella	!	+ +
Brucella	!	+ +
Pasteurella	!	+ +
Mycobactéries	!	-
Treponemes, leptospires	!	+ +
Rickettsies	!	+ + +
Mycoplasmes	!	+ +
Migayawanela	!	+ +
Toxoplasme	!	-

LEGENDE

- inactif  
 + peu actif  
 ++ actif  
 +++ très actif.

X  
X  
X

Tableau n° 6 : Spectre bactériologique du chloramphénicol

"in vitro"

Source (27)

./.

G E R M E S.	CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES (CMI) IN VITRO en mcg / ml
Aerobacter aerogenes	0,5 - 2,5
Escherichia coli	0,5 - 2,5
Klebsiella pneumoniae	0,5 - 6
Hemophilus influenzae	0,5 - 2
Bordetella pertussis	0,2 - 0,3
Pasteurella	0,25- 10
Corynebacterium diphtheriae	0,5
Streptococcus hemolyticus	0,75- 2,5
Salmonella	0,5 - 5
Neisseria	0,5 - 2,5
Shigella	0,5 - 5
Brucella	0,5 - 10
Vibriocommuna	1
Certaines souches de Proteus	1 - 5

Tableau n° 7 : Concentrations minimales inhibitrices  
in vitro du chloramphénicol sur quel-  
ques germes

Source . (8)

Par ailleurs, KECK (23), KECK et MEISSONNIER (24) ont étudié les concentrations minimales inhibitrices moyennes in vitro du chloramphénicol ; les résultats sont consignés au tableau n° 8

G E R M E S	CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES MOYENNES IN VITRO en mcg / ml
(Corynebacterium pyogenes	2/6/15
" renale	2
(Nocardia asteroides	50
(Staphylococcus aureus	/5/
(Streptococcus spp	2
(Bacteriodes melaninogenicus	-/2/4
(Actinomyces bovis	5
(Bordetella bronchiseptica	16
(Escherichia coli	-/5/40
(Enterobacter aerogenes	10
(Hemophilus spp	2
(Pasteurella	0,5/1/5
(Salmonella typhimurium	-/5/40
(Salmonella spp	5

Tableau n° 8 : Concentrations minimales inhibitrices moyennes  
in vitro de quelques germes.

Source (23)

Indication : - Les premières valeurs correspondent aux germes les plus sensibles

- Les secondes, à la majorité des germes

- Les troisièmes, aux groupes de germes les moins sensibles.

Ce dernier tableau comparé au précédent montre des variabilités des C M I au sein d'une même espèce. Si nous prenons le cas de Escherichia coli : KECK trouve 5 à 40 mcg/ml alors que BRETON obtient 0,5 à 2,5. Pour le cas de Pasteurella : nous avons 0,5 à 5 mcg/ml avec KECK et 0,25 à 10 avec BRETON.

Quoiqu'il en soit, à l'heure actuelle, l'instauration d'un traitement antibiotique ne procède plus uniquement de ces

./.

données bactériologiques : C M I et C M B (concentration minimale bactéricide), mais doit se fonder sur la connaissance du devenir du médicament dans l'organisme caractérisé par des paramètres pharmacocinétiques comme par exemple la biodisponibilité.

Dans le cas du chloramphénicol, les taux plasmatiques utiles in vivo seraient situés entre 5 et 15 mcg/ml pour la plupart des germes pathogènes (2).

Malgré son activité sur de nombreux germes, le chloramphénicol demeure inefficace contre certains germes d'où les quelques problèmes de résistance rencontrés.

## 5 - Problèmes de résistance

L'usage croissant des antibiotiques en pathologie animale s'est traduit, comme en pathologie humaine, par une augmentation progressive du nombre de bactéries antibiorésistantes.

La résistance d'une souche bactérienne à un antibiotique est un caractère héréditaire sous la dépendance d'un ou de plusieurs gènes dont le support est de l'ADN bactérien (17).

Les bactéries possèdent l'ADN sous deux formes chromosomique ou extrachromosomique.

Nous envisagerons à notre niveau deux types de résistance pour le chloramphénicol

- une résistance naturelle ou constitutionnelle
- une résistance acquise qui est soit chromosomique soit extrachromosomique.

### 5.1. Pésistance naturelle

L'existence de certaines bactéries insensibles à l'action d'un produit est connue, le spectre théorique permet de la prévoir.

Le spectre du chloramphénicol est large. Toutefois, il existe des bactéries sur lesquelles il n'est pas actif. C'est ainsi que le chloramphénicol n'agit pas sur les Mycobactéries, les Toxoplasmes, les Bacilles cyaniques et certains Protéus.

De même, *Pseudomonas aeruginosa* nécessite des concentrations élevées qui ne peuvent être atteintes et maintenues in vivo ; il faut donc le considérer comme résistant.

## 5.2. Résistance acquise

A l'heure actuelle, des recherches sérieuses sont menées dans ce domaine car elle devient inquiétante. On note une augmentation de résistance aux Staphylocoques et Salmonelles.

Cette résistance est révélée par des antibiogrammes effectués sur différentes souches bactériennes.

Nous étudierons ce type de résistance sous deux formes : chromosomique et extrachromosomique.

### a) Résistance chromosomique

Selon FERSON (17) le passage du caractère sensible (S) au caractère résistant (R) pour un antibiotique donné correspond à une mutation.

Il s'agit d'un phénomène rare, spontané et indépendant.

Cette résistance se développe progressivement et s'explique par le fait que les germes deviennent imperméables au chloramphénicol (26).

Son importance est secondaire en clinique, car elle n'intervient que dans un faible pourcentage des cas de résistance aux antibiotiques.

Par contre, le mécanisme génétique extrachromosomique est de loin le plus fréquent en pratique.

### b) Résistance extrachromosomique.

La résistance extrachromosomique encore appelée résistance plasmidique est transmise par des éléments extrachromosomiques ou plasmides.

Elle joue en clinique un rôle très grand et le danger qu'elle représente est certain.

Selon SHAW (38), le mécanisme en cause est enzymatique ; le chloramphénicol est inactivé par acétylation successive de ses deux fonctions alcool en présence d'Acetyl - S - COA et d'une enzyme spécifique, la chloramphénicol-acétyl transférase.

Sur le plan pratique, les caractères essentiels de cette résistance sont :

- la possibilité de transfert qui explique la grande diffusion souvent de caractère épidémique de cette forme de résistance par contagion.

- la capacité pour certains plasmides de supporter plusieurs caractères "R", ce qui est à l'origine du caractère de multi-résistance transférable.

Dans la pratique, outre les résistances naturelles, les autres formes (chromosomique et extrachromosomique) apparaissent généralement lors d'erreur thérapeutique en particulier d'associations d'antibiotiques qui peuvent interférer, d'où la connaissance d'incompatibilités entre certains produits s'avère indispensable.

## 6 - Les incompatibilités

De nos jours, des habitudes ont été prises, notamment l'emploi d'associations de médicaments en particulier d'antibiotiques sans tenir compte des problèmes d'incompatibilités que revêt cette pratique.

Pour le chloramphénicol, nous verrons brièvement ses incompatibilités physico-chimiques, ses interactions avec d'autres médicaments et enfin ses interactions avec d'autres antibiotiques.

### 6.1. Incompatibilités physico-chimiques

Le chloramphénicol ne peut pas être mélangé avec les médicaments suivants : ampicilline, tetracyclines, macrolides, polymyxine, gentamicine, sulfamides, corticostéroïdes, vitamines des groupes B et C (37). De nombreuses préparations sur le marché présentent malheureusement de telles associations.

## 6.2. Interaction avec d'autres médicaments

Le chloramphénicol ralentissant et diminuant l'activité enzymatique dans l'organisme, même plusieurs semaines après la fin d'une thérapie, les temps d'action et les taux de certaines substances pourront être augmentés dangereusement. On pourra citer les médicaments suivants : antiarythmiques, barbituriques, codéine, dicoumarol, kétamines, phénothiazines, phénytoïne et tolbutamide (26, 37).

Le chloramphénicol étant immuno-suppressif, comme nous le verrons dans ses effets indésirables, une administration simultanée et prolongée de corticoïdes pourrait avoir des conséquences dangereuses.

Ceci entraîne que dans la pratique, aucun traitement au chloramphénicol ne peut être fait dans les semaines qui précèdent ou suivent une vaccination.

## 6.3. Interaction avec d'autres antibiotiques

En règle générale, les associations de chloramphénicol avec les bactéricides du groupe des bêtalactames (pénicillines, céphalosporines) et avec les sulfamidés sont antagonistes ; les associations avec les autres antibiotiques peuvent être synergiques comme l'indique la figure n° 2.

Cette figure résume les recommandations destinées à réduire les principaux dangers des associations sans oublier que "possibilité de combiner n'est pas forcément synonyme de "synergie".

Comme autre interaction, l'association de chloramphénicol avec d'autres antibiotiques peut augmenter le danger de sélection de souches multirésistantes, c'est surtout le cas des tétracyclines.

Au bilan, le chloramphénicol de mécanisme d'action banal, agissant par inhibition de la synthèse des protéines au niveau des ribosomes, est un antibiotique bactériostatique surtout, dont le spectre d'activité est très étendu. Ce qui entraîne de nombreuses utilisations.

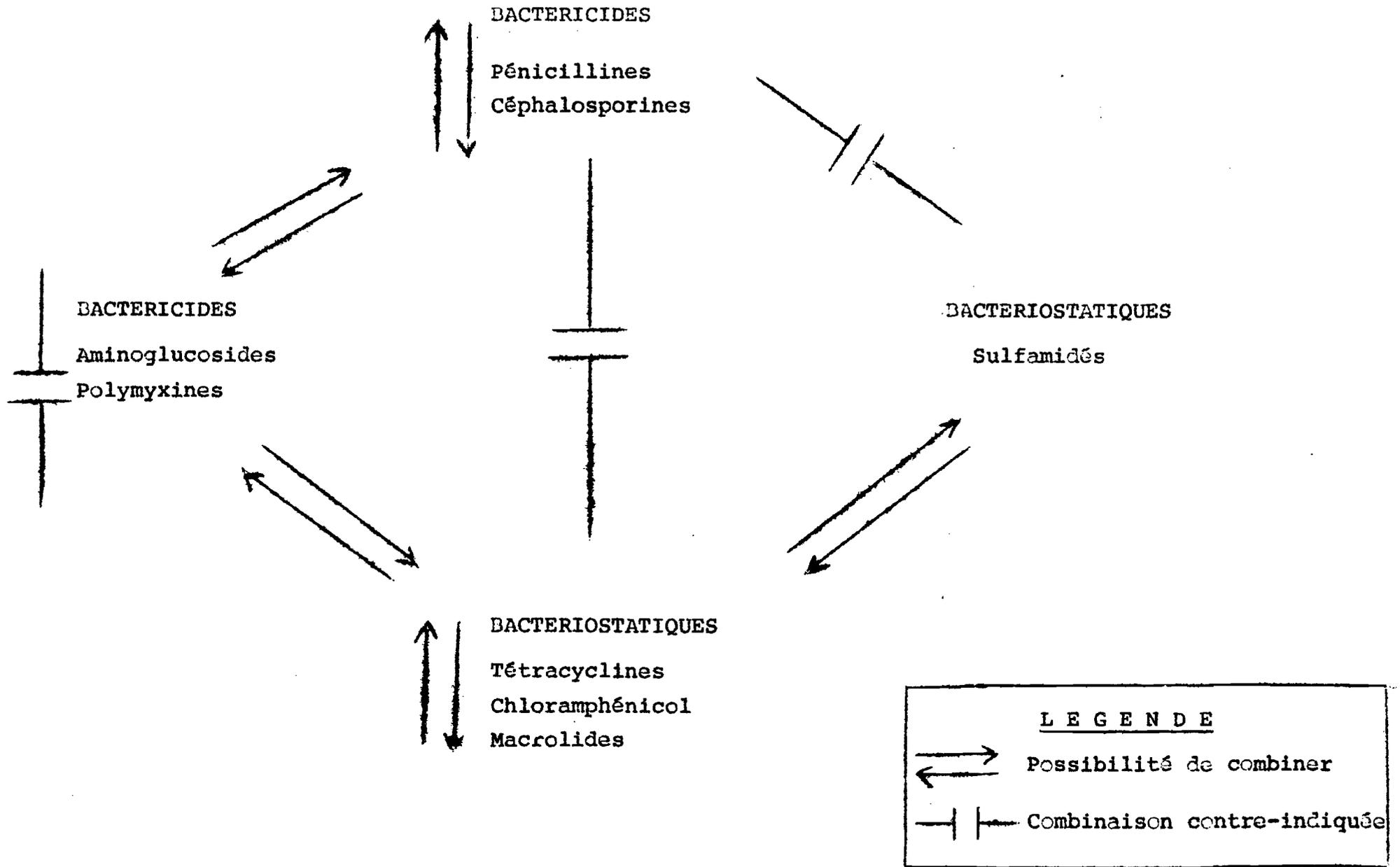


Figure n° 2 : Règles générales de la combinaison des antibiotiques (PILLOUD - 1981)

## CHAPITRE III

### UTILISATIONS ET TOXICITE

#### A - Utilisations

Les formes, les voies d'utilisation et les posologies du chloramphénicol sont très variables.

Nous distinguerons des utilisations thérapeutiques, des utilisations zootechniques et des utilisations dans la conservation des denrées.

#### 1. Formes et voies d'administration

##### 1.1. Voies d'administration

D'une manière générale, la voie orale est la plus favorable, le chloramphénicol étant rapidement résorbé à 80 ou 90 %.

Il faut cependant mentionner des exceptions importantes comme nous l'avons souligné dans l'absorption. Chez les Ruminants sevrés, le chloramphénicol est réduit par les enzymes de la microflore du rumen et ne parvient pas au but. Ainsi chez ces derniers, l'administration per os doit être discutée.

Par contre, chez les veaux nourris au lait, l'antibiotique pourra être bien donné par voie orale.

Néanmoins, il existe quelques préparations injectables comme le montre le tableau n°9 .

PRINCIPES ACTIFS	NOMS DEPOSES (N. D.)	VOIES D'ADMINISTRATION
Chloramphénicol	CHLORAMPHENICOL	per os
	TIFOMYCINE	per os, I M
	SINTOMICETINE	per os
Hémissuccinate de chloramphénicol	SOLNICOL	S C, I M, I V
Thiamphénicol (Médecine humaine)	THIOPHENICOL	per os, I M, I V

Tableau n° 9 : Voies d'administrations du chloramphénicol-

Source (28)

### 1.2. Formes d'utilisation

Le chloramphénicol peut se présenter sous trois formes

- *La forme dragée* : elle est utilisée pour la voie orale
- *Les solutions* préparées à des concentrations définies par le fabricant : elles sont employées pour les voies orale. et parentérale.
- *Les poudres* à dissoudre dans un solvant et à préparation extemporanée : elles sont utilisées généralement pour la voie parentérale.

### 2. Utilisations thérapeutiques

Le chloramphénicol est utilisé dans de nombreuses affections que nous résumons au tableau n° 10

S P E C E S	A F F E C T I O N S
Homme	Typhoïde, brucellose, pneumonie atypique, salmonellose, rickettsioses
Bovins	Colibacilloses, salmonellose, pasteurellose, mammites
Ovins	diarrhées
Porcs	Colibacillose, salmonellose, pasteurellose, pneumonie virale, coryza, rhinite atrophique, mammites
Equidés	Polyarthrites à salmonelles
Volailles	Pullorose, typhose, pasteurellose, maladie respiratoire chronique, coryza
Poissons	Furonculose de la truite, affections à <i>Aeromonas hydrophila</i> et à <i>vibrio</i>

Tableau n° 10 : Affections utilisant du chloramphénicol

Source : (4)

### 3. Utilisations zootechniques

Du fait de son action toxique aplasiante, le chloramphénicol est utilisé en zootechnie pour obtenir des veaux blancs

Cette utilisation doit être proscrite en principe, du fait des risques pouvant découler de la présence de résidus dans les viandes, le chloramphénicol étant une molécule particulièrement thermostable.

### 4. Autres utilisations

Les autres utilisations du chloramphénicol notamment l'antibiosupplémentation et la conservation des denrées sont restreintes.

Pour l'antibiosupplémentation, l'antibiotique doit être interdit en raison de sa toxicité importante.

Pour la conservation des denrées, la raison essentielle de cette restriction est qu'il est nettement moins actif que les tétracyclines.

En ce qui concerne la conservation du lait et de ses dérivés, le chloramphénicol est, aussi sans effet selon GRANVILLE et FIEVEZ (20).

## 5. Posologie

La détermination de la posologie repose sur la comparaison entre les C M I (concentration minimale inhibitrice) in vitro et les concentrations sériques ou tissulaires des antibiotiques. Ces dernières doivent être supérieures ou égales aux C M I.

La posologie doit être fixée de manière à obtenir une efficacité antibactérienne maximale et une toxicité minimale.

Pour le chloramphénicol, le point essentiel est la grande variabilité des posologies que nous illustrerons par quelques exemples pratiques pris au niveau de certains laboratoires. Nous résumons ces exemples au tableau n° 11 en rapportant chaque fois la posologie à la dose de chloramphénicol par unité de poids, ceci dans le but de faire une comparaison adéquate.

Nous notons sur ce tableau, des posologies allant de 15 mg/kg à 80 mg/kg de poids vif avec une gamme d'intermédiaires possibles selon les spécialités, ce qui, quand même, est significatif comme écart.

Si nous en tenons aux deux exemples (Institut de sérothérapie de Toulouse et Laboratoire SOCAVET) qui utilisent la même quantité de chloramphénicol pour une même quantité d'excipient, nous avons comme posologies : 25 mg/kg pour le premier et 50 mg/kg pour le deuxième.

Peut-on imputer cette variabilité de posologies aux seuls excipients, plus précisément à leur nature ? Il serait difficile de s'en sortir.

La solution résiderait simplement à vérifier si les posologies indiquées permettent effectivement d'obtenir une concentration nécessaire pour agir efficacement sur les germes sensibles, travail que nous nous proposons d'ébaucher dans notre deuxième partie.

LABORATOIRES	COMPOSITION.		POSOLOGIES chez les OVINS.	POSOLOGIE : rapportées à la dose de chloramphenicol par unité de poids (kg de PV).
	CHLORAM- PHENICOL	EXCIPIENT (QUANTITE)		
TELLIER	100 g.	1 000 ml	0,15 à 0,6 ml/kg	15 à 60 mg / kg de PV
I S T (Institut de Sérothérapie de de Toulouse).	10 g	100 ml	25 mg/kg	25 mg / kg de PV
SOCAVET	10 g	100 ml	0,5 ml/kg	50 mg / kg de PV
RIGAUX GALENA	20 g	100 ml	4 à 10 ml / animal ≈ 0,16 à 0,4 ml/kg pour des animaux de 25 kg.	800 mg à 2 000 mg/animal ≈ 32 à 80 mg / kg de PV

Tableau n° 11 : Posologies du chloramphénicol chez les OVINS

## B - Toxicité

Large spectre bactérien, tolérance généralement bonne, administration facile per os, pourtant le chloramphénicol présente certaines caractéristiques toxicologiques.

Ces caractéristiques souvent négligées en Médecine Vétérinaire par certains sont :

- *une toxicité hématologique* principalement d'atteintes irréversibles de la moelle osseuse
- *des potentialités cancérogènes*
- *des risques d'ordre microbiologique.*

Ces accidents imposent certaines précautions lorsque l'utilisation du produit est décidée, ainsi qu'une surveillance particulière des résidus dans les denrées d'origine animale.

Après une brève étude pathogénique, ces caractères seront envisagés sous différents aspects.

### 1. Pathogénie

Nous savons que le chloramphénicol porte un groupement nitrophényl en position para. Selon la notion des rapports entre l'isomère et la toxicité, les corps en para sont les plus toxiques d'après PEYTRAL (31).

De même, selon DAYRENS (13) le chloramphénicol en libérant un noyau benzénique, peut-être le point de départ d'une myélotoxicose ; ainsi des analogies entre l'intoxication chloramphénicolique et l'intoxication benzénique ont été soulignées.

Par ailleurs, dans le mécanisme, certains auteurs invoquent l'inhibition du facteur antianémique à la faveur des perturbations considérables de la flore bactérienne intestinale.

### 2. Toxicité aiguë

La DL 50 chez la souris est de 180 mg/kg par voie intraveineuse et 3150 mg/kg par os (23).

La toxicité aiguë du chloramphénicol est donc faible même par voie parentérale. Par contre les effets toxiques ou indésirables ont été observés le plus souvent lors d'administration répétée.

### 3. Toxicité par administration répétée

Différents travaux ont permis de mettre en évidence la sensibilité plus marquée du chat à l'égard de cet antibiotique.

Notons néanmoins qu'à des doses très importantes, à plus de 200 mg/kg per os, le chien présente également des signes d'intoxication (42).

Lors d'administration répétée, des accidents peuvent survenir aux doses thérapeutiques par atteinte de la moelle osseuse entraînant des désordres importants.

Ainsi, nous verrons les effets du chloramphénicol sur les lignées hématopoïétiques et hématologiques, enfin les autres effets toxiques qu'on peut rencontrer.

#### 3.1. Toxicité hématopoïétique et hématologique chez l'homme et chez l'animal

Le chloramphénicol exerce sur la moelle osseuse où s'effectue l'hématopoïèse, deux types d'effets : l'aplasie médullaire irréversible et l'érythroblastopénie.

##### a) L'aplasie médullaire irréversible

Elle est très grave et n'est observée pour l'instant que chez l'homme.

Sur le plan clinique, elle se traduit par une pancytopenie correspondant à une atteinte des trois lignées cellulaires des cellules sanguines. Elle aboutit à :

- une *anémie* qui est une atteinte des hématies
- une *leucopénie* : elle correspond à une atteinte des leucocytes
- une *thrombocytopenie* : ce sont les thrombocytes qui sont affectés.

Cet accident, plutôt rare, est interprété comme une sensibilité individuelle, une idrosyncrasie (30).

Il peut être mortel surtout chez l'enfant.

### b) L'érythroblastopenie

L'érythroblastopénie ou suppression médullaire réversible est moins grave que la précédente. Par contre, elle est plus fréquente et dépend de la dose reçue.

Elle s'observe chez l'homme et les animaux, se traduisant par une anémie avec réticulocytopénie pouvant être associée à (ou remplacée par) d'autres modifications cellulaires : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie (23).

### 3.2. Autres effets toxiques ou indésirables

Les autres effets du chloramphénicol sont nombreux, parmi lesquels nous citerons : une inhibition de la synthèse des protéines dans les cellules animales, des effets cardio-vasculaires, des accidents d'ordre microbiologiques et autres observations.

- WEISBERGER et collaborateurs (45) ont mis en évidence une *inhibition de la synthèse des protéines* dans les cellules animales.

Ces travaux rejoignent ceux de GODHAUX et HERBERT (18) qui, par des études sur une culture de cellules érythroïdes de la moelle osseuse de lapin ont montré une inhibition de la synthèse des protéines, des deux hémoglobines et de l'A.R.N.

D'autres recherches ont abouti à la suppression de la synthèse primaire des anticorps : le chloramphénicol prolonge la survie des homogreffes chez le lapin (44)

- *Des effets cardio-vasculaires* : ces accidents sont connus chez le nourrisson sous le nom de "syndrome gris" qui est un type de collapsus circulatoire lié à un défaut de conjugaison.

- *Des accidents d'ordre microbiologique* notamment des accidents de lyse bactérienne et un déséquilibre de la flore intestinale.

Lorsque la lyse bactérienne est trop brutale, elle peut conduire à une libération massive et dangereuse d'endotoxines bactériennes, se traduisant par une simple poussée thermique ou par un état de choc.

Le déséquilibre de la flore intestinale est lié à une perturbation considérable de l'écologie microbienne de la flore digestive. Il se traduit par des diarrhées, nausées et vomissements.

- D'autres observations ont été faites : ce sont des *retards de croissance* chez les animaux recevant cet antibiotique comme additif alimentaire, des *troubles neurologiques* avec parfois cécité, des *allergies cutanées*.

Cette toxicité importante explique les contre-indications du chloramphénicol chez les femelles gestantes, les nouveau-nés prématurés, les sujets présentant des hémopathies ou des insuffisances hépato-rénales.

Par ailleurs, la toxicité considérable du chloramphénicol dénote de l'acuité des problèmes de résidus posés par l'utilisation de ce dernier.

#### 4. Problèmes de résidus

Les quelques travaux réalisés ont révélé l'ampleur de l'utilisation du chloramphénicol qui laisse des résidus non négligeables dans le lait, les muscles et les organes émonctoires de l'organisme auquel il est administré.

Selon JACQUET (22), les plus grands risques pour les consommateurs proviennent tout d'abord du lait et des produits laitiers, puis des viandes issues des animaux *abattus d'urgence*.

L'ardeur du problème posé par les résidus du chloramphénicol dans le lait est d'autant plus grande lorsque l'on sait qu'il n'est pas détruit par la chaleur. Il résiste à une température de 100°C pendant 5 heures d'où sa présence dans le lait pasteurisé et même dans le lait U.H.T (Ultra haute tension).

Il est donc absolument indispensable qu'une loi d'interdiction sévère soit prise et appliquée à la lettre concernant l'utilisation prolongée de ce produit et le contrôle des viandes en particulier celles provenant d'animaux abattus d'urgence.

En conclusion, nous pouvons retenir de cette première partie que le chloramphénicol, antibiotique de structure chimique simple, de molécule très stable, obtenu par synthèse totale, à large spectre, connaît de nombreuses utilisations en Médecine vétérinaire.

Les différences parfois significatives entre les posologies du chloramphénicol d'une spécialité à une autre, font qu'il serait utile de suivre sa pharmacocinétique dans les conditions de l'élevage de la plupart de nos pays, afin de contribuer à la détermination de la plus faible concentration qui va conférer une efficacité au produit eu égard à sa toxicité non négligeable.

En effet, comme nous avons eu déjà à le souligner, plus que des données bactériologiques, l'instauration d'un traitement antibiotique doit se fonder sur la connaissance des paramètres pharmacocinétiques.



DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE



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

- Dans le premier chapitre, nous indiquerons le matériel dont nous avons fait usage au cours de nos expériences

- Dans le deuxième chapitre, nous présenterons les méthodes employées

- Dans le troisième chapitre, nous donnerons les résultats obtenus en même temps que nous les discuterons pour en dégager les conclusions nécessaires.

Ce travail, financé par le Conseil d'Administration de notre Etablissement a été réalisé au Département de Pharmacie-Toxicologie avec la collaboration technique du laboratoire de Microbiologie.

./.

## CHAPITRE I

### LE MATERIEL D'ETUDE

Le matériel utilisé, très varié, comprend :

- l'antibiotique
- la bactérie de référence
- les milieux de culture
- le matériel de laboratoire
- les animaux.

#### A - L'antibiotique

Face à la grande variabilité de posologie du chloramphénicol, nous avons jugé opportun de suivre sa pharmacocinétique dans les conditions d'élevage de nos pays.

A cet effet, nous avons utilisé dans nos expériences deux présentations de l'antibiotique : des disques imprégnés du commerce et une solution injectable.

##### 1. Disques imprégnés du commerce

Ces disques ont servi à la détermination de la C M I (Concentration Minimale Inhibitrice) et au tracé de la courbe étalon que nous détaillerons dans notre deuxième chapitre.

Ces disques sont conditionnés dans une cartouche qui porte les indications suivantes :

Institut Pasteur Production  
3 Bd Raymond Poincare  
92 430 Marnes La Coquette

Disques pour antibiogramme  
1 cartouche de 50 disques  
Chloramphénicol : Comprimés 30 mcg  
Code 66 276 01 Nov 86 Lot 034.

## 2. Solution injectable de chloramphénicol.

Elle a été employée pour l'administration aux animaux.

C'est une solution de composition suivante :

Chloramphénicol.....	20 g
Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,06 g
Parahydroxybenzoate de propyle.....	0,03 g
Excipient.....	qsp 100 ml.

C'est une spécialité de RIGAUX GALENA, présentée en flacon de 50 ml.

Elle propose une posologie de 4 à 10 ml par animal chez les ovins.

Cette posologie, non rapportée à l'unité de poids vif, montre une différence allant du simple au double et demi.

En donnant une posologie globale par animal, est-ce que cette spécialité tient compte du poids moyen des animaux africains qui ne dépasse guère 30 kgs ? Sur le plan pondéral, il serait erroné de vouloir administrer une posologie déterminée à partir des animaux européens à ceux africains. Ainsi, une posologie non déterminée à partir du poids animal serait une tentative illusoire.

RIGAUX GALENA préconise les voies d'administration suivantes : IM, IV, SC et per os, seule voie destinée à l'administration aux volailles.

### B - La bactérie de référence

#### 1°/ Référence et présentation

La bactérie utilisée pour nos expériences porte le nom de Sarcina lutea A T C C 9341 (American type culture collection).

Elle nous est offerte par le Docteur ARCHIMBAULT des laboratoires VIRBAC, à l'état lyophilisé.

Pour le démarrage des travaux, cette souche a été reprise dans du Bouillon nutritif.

./.

## 2. Taxonomie

Sarcina lutea est encore appelé Micrococcus luteus par certains auteurs.

En effet, *Sarcina lutea*, du nom commun de *Sarcina* appartient à la famille des Micrococcaceae qui sont des bactéries Gram positif.

BERGEY'S (3) dans sa classification, présente Sarcine lutea comme une bactérie non pigmentée, catalase négative, anaérobie. Par contre, Micrococcus luteus est une bactérie pigmentée, catalase positive, aérobie.

Or, dans nos premières tentatives pour juger de l'identité de la bactérie qui nous a été remise, nous avons constaté qu'il s'agit d'une bactérie pigmentée catalase positive, aérobie, tous les caractères en faveur de l'appellation Micrococcus luteus.

## 3. Caractéristiques de la bactérie

La bactérie qui nous est parvenue sous la dénomination de Sarcina lutea ATCC 9341, peut se retrouver seule isolée ou par groupe de 8. Elle est immobile et se présente pigmentée en jaune sur gelose ordinaire.

En milieu liquide, elle offre une turbidité uniforme suivie de clarification avec un dépôt mucoïde.

C'est une souche non pathogène pour les plantes et les animaux. Normalement, elle est retrouvée dans les sols, les poussières, les eaux et la peau de l'homme et des animaux.

### C - Les milieux de culture

Les milieux de culture sont choisis en fonction de la bactérie utilisée.

Ici, nous avons utilisé du Bouillon nutritif ou Bouillon ordinaire (B O) et du Bouillon Mueller - Hinton (M H) fournis par l'Institut Pasteur).

./.

1°/ Bouillon Mueller-Hinton Code n° 69 447

Composition (en gramme par litre d'eau distillée)

- . Infusion de viande de boeuf deshydratée.. 300 g
  - . Hydrolysate acide de caséine..... 17,5 g
  - . Amidon de maïs..... 1,5 g
- PH  $\approx$  7,4 après autoclave.

Mode d'emploi

Verser 25 g de poudre dans un litre d'eau distillée. Porter à ébullition jusqu'à dissolution complète. Stériliser à l'autoclave à 121°C pendant 15 mn.

C'est ce milieu qui a servi à couler les boîtes de Pétri en vue de l'ensemencement pour le dosage.

L'utilisation de ce bouillon découle du fait qu'il donne les meilleurs résultats ; il est par conséquent recommandé pour les études de croissance.

2°/ Bouillon nutritif ou ordinaire Code n° 64 066

Composition (en gramme par litre d'eau distillée)

- . Peptone..... 5
  - . Extrait de viande..... 1
  - . Extrait de levure..... 2
  - . Chlorure de sodium..... 5
- PH  $\approx$  7,4

Mode d'emploi

Verser 13 g de poudre dans un litre d'eau distillée. Bien mélanger et répartir en tubes.

Stériliser à l'autoclave à 121°C pendant 15 mn.

Ce milieu permet la croissance des germes ne présentant pas d'exigences particulières.

Il a été employé pour la reprise de la souche de base et à chaque fois que l'on veut régénérer la souche.

## D - Le matériel de laboratoire

Le matériel de laboratoire comprend les objets de verrerie, les appareils et divers.

### 1. Les objets de verrerie

- Les boîtes de Petri : ce sont deux récipients cylindriques plats s'emboîtant l'un dans l'autre ; le fond de la boîte doit être plan.

- Les pipettes graduées : ce sont des tubes de verre dont le diamètre intérieur doit être étroit pour que chaque graduation soit espacée ; leur extrémité est étirée. Nous avons utilisé des pipettes de 1, 2, 5 et 10 ml. Les pipettes Pasteur sont des pipettes non graduées à extrémité très étirée qui, servent à transporter la semence dans un milieu de culture.

- Les tubes à essai : ils se mesurent en mm. Exemple 80 mm x 8 : le premier chiffre indique la longueur du tube, le deuxième étant son diamètre extérieur. La paroi du tube doit être transparente, dépourvue de stries longitudinales et de bulles d'air ; son fond résistant, sans inégalité d'épaisseur.

- Les tubes à hémolyse : de forme semblable aux tubes à essai, mais de dimensions plus petites, ils présentent les mêmes caractères que ces derniers. Ils ont été utilisés pour les différentes dilutions de l'antibiotique pour la détermination de la C M I. C'est aussi dans ces tubes que nous avons conditionné le plasma issu des prélèvements de sang pour le dosage.

### 2. Les appareils

- Les étuves : elles sont chauffées à l'électricité et munies d'un régulateur pour maintenir une température constante. On les porte généralement à 37°C, température à laquelle la majorité des germes connaissent leur plein développement.

- Le Four Pasteur : il permet la stérilisation par la chaleur sèche. On obtient une stérilisation correcte du matériel à 180°C pendant 30 mn.

- L'autoclave : il permet la stérilisation par la chaleur humide sous une atmosphère de 1 Bar correspondant à 120°C pendant 30 mn. Il sert à stériliser les milieux de culture.

- Le bain-marie : c'est une enceinte munie d'un régulateur de température et contenant de l'eau.

Dans cette eau, portée à une température constante généralement à 42°C, on met les milieux de culture quelques instants avant de couler les boîtes de Petri.

A cette température, les milieux restent liquides et ne se prennent pas en masse ; ce qui facilite la préparation des boîtes pour l'ensemencement.

- La centrifugeuse : elle permet d'obtenir rapidement par la force centrifuge, la séparation des particules solides contenues dans un liquide. Elle est utilisée pour l'obtention du plasma.

### 3. D I V E R S

- Pipetman : C'est une pipette de précision à déplacement d'air. Il a été utilisé dans le dosage pour prélever des volumes précis de liquide. De marque GILSON, il porte des graduations de 50 à 200 mcl.

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

- Cylindres en Aluminium : ce sont des cylindres coupés pour la circonstance à partir des tubes en Aluminium. Ils mesurent 12 mm de diamètre intérieur et 10 mm de hauteur. Ils sont destinés à contenir les liquides à doser.

- les portoirs : ils sont destinés à porter les tubes à essai et les tubes à hémolyse dans le souci de réduire les casses au moment des manipulations.

## E - Les animaux

Les animaux d'expérience sont des ovins achetés chez un particulier, au nombre de cinq dont quatre mâles et une femelle.

Ce sont des moutons de race Touabire communément appelés moutons locaux.

### 1. Caractéristiques de ces animaux

#### 1.1. Race Touabire

C'est un mouton maure à poils ras.

Selon DOUTRESSOULE cité par DENIS (14) "c'est un mouton hypermétrique, convexitigène, longiligne. La taille varie de 0,75 m à 0,90 m chez le mâle, 0,65 m à 0,80 m chez la brebis et le poids entre 30 et 45 kg".

La peau est fine. La robe est blanche ou à fond blanc plus ou moins taché de noir ou de roux ; la couleur foncée occupe en général l'avant-main.

Les pendeloques sont fréquentes. Les jambes longues et grêles sont terminées par de longs sabots.

C'est un assez bon animal de boucherie

Comme toutes les races locales, le mouton Touabire brave bien les intempéries.

#### 1.2. Age des animaux

Ce sont des animaux très jeunes qui ont moins de 2 ans  
./.

(entre 12 mois et 18 mois). Cette détermination approximative a été faite à partir de l'examen de la dentition.

### 1.3. Poids des animaux

Le poids est un facteur prépondérant dans la détermination de la posologie d'antibiotique à administrer. La pesée a été faite individuellement et de façon précise. Toutefois, on peut noter une moyenne de 21,5 kg.

### 1.4. Identification

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

Nous pouvons résumer ces caractéristiques au tableau 12.

NUMEROS DES ANIMAUX.	DESIGNATION	SEXE	AGE	POIDS EN KG
29	A	Femelle.	12 mois	21,5
30	B	Mâle	18 mois	19
39	C	"	18 mois	23
40	D	"	18 mois	25
60	E	"	12 mois	19

Tableau n° 12 : Caractéristiques des animaux d'expérience

### 2. Mode d'entretien des animaux

Les animaux vivent en stabulation libre dans une bergerie à l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (E I S M V). Par moment, ils peuvent se promener dans l'enceinte de l'Ecole.

Quant à l'alimentation, elle est constituée par de la paille d'arachide qu'on distribue aux animaux deux fois par jour.

Par ailleurs, ils reçoivent à volonté de l'eau contenue dans des bassines.

## CHAPITRE II

### METHODES D'ETUDE

Dans ce chapitre, nous traiterons :

- de la détermination de la C M I
- du tracé de la courbe étalon
- de l'administration du chloramphénicol aux animaux
- des prélèvements de sang
- du dosage plasmatique du chloramphénicol.

#### A - Détermination de la C M I

##### 1. Principe

La C M I représente la concentration minimale d'antibiotique capable d'inhiber *in vitro* la multiplication bactérienne. Elle permet d'apprécier le degré de sensibilité d'un germe à l'action d'un antibiotique déterminé.

Par conséquent, un antibiotique sera donc actif sur le plan thérapeutique, lorsque, après administration, les concentrations réalisés dans le sang ou les tissus sont supérieures à la C M I.

Concernant le chloramphénicol, les C M I pour la plupart des germes (exception faite des souches résistantes) se situent entre 1 et 15 mcg/ml (33).

##### 2. Technique : méthode par dilution

La technique utilisée pour la détermination de la C M I est la méthode par dilution.

Cette technique exige des manipulations longues, mais elle est très sensible. On peut donc s'en servir comme méthode de référence.

En revanche, la méthode par diffusion est rapide mais cette dernière ne donne que des résultats approximatifs (43).

La méthode par dilution consiste :

- à incorporer l'antibiotique à des séries de milieux de culture liquides ou solides.

- et à déterminer dans des conditions expérimentales rigoureusement définies, la plus petite concentration capable d'inhiber la croissance du germe considéré ou C M I.

### 2.1. Préparation des tubes à hémolyse

Les tubes à hémolyse, servant à contenir les différentes dilutions d'antibiotique, ont été stérilisés et capuchonnés. Ils ont porté des numéros donnés correspondant à des dilutions précises.

Comme cela est de règle, un témoin a été prévu.

La dilution a été faite à l'eau distillée.

Par ailleurs, d'autres essais de dilution faits au plasma, pour juger du comportement de l'antibiotique dans le sang, ont donné des résultats identiques que nous montrerons dans le prochain paragraphe.

### 2.2. Mode opératoire

Pour la détermination de la C M I, nous avons utilisé les disques imprégnés d'antibiotique de l'Institut Pasteur contenant 30 mcg chacun.

Sachant que les C M I pour la plupart des germes se situent entre 1 et 15 mcg, nous avons jugé utile de faire des dilutions allant de 30 mcg à 0,937 mcg/ml.

L'opération s'est déroulée de la façon suivante :

- Mettre dans le 1er tube : 4 ml d'eau distillée stérile (E D S) et 2 ml dans les tubes suivants
- Ajouter 4 comprimés (disques imprégnés de chloramphénicol dans le 1er tube, ce qui revient à la concentration de 120 mcg pour 4 ml ou 30 mcg/ml

./.

- Pipeter 2 ml du 1er tube dans le 2ème tube et 2 ml du 2ème tube dans le 3ème, ainsi de suite jusqu'au dernier
- Rejeter les 2 ml du dernier tube de façon à avoir l'échelle des concentrations désirées sous un volume égal dans tous les tubes comme le montre la galerie de dilution ci-dessous
- Ensuite, ajouter dans chaque tube le même volume de milieu ensemencé : 1 goutte de milieu M.H contenant Sarcina lutea (SL/MH)
- Agiter
- Porter à l'étuve à 37°C pendant 16 à 24h.

Il est à noter que toutes ces opérations se déroulent sous une atmosphère stérile (autour d'une lampe à gaz Bœc Bunsen) pour éviter toute souillure.

N° TUBE	I	II	III	IV	V	VI	TEMOIN
EDS	4	2	2	2	2	2	2
Comprimés CHLORAMPHENICOL	4	-	-	-	-	-	-
DILUTION	-	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	-
CONCENTRATION (mcg/ml)	30	15	7,5	3,75	1,875	0,937	-
SL/MH (en goutte)	1	1	1	1	1	1	1

Tableau n° 13 : Galerie de dilution du chloramphénicol

### 3. Résultats

La lecture, faite 24h après, a donné comme résultats :

- Dans les tubes I, II, III et IV : on note une clarification du milieu, donc pas de développement bactérien

- Dans le tube V : on note un très léger trouble, donc un très léger développement bactérien ; rappelons que le chloramphénicol est un bactériostatique.
- Dans les tubes VI et le témoin, le développement bactérien est abondant, donc le trouble est bien important.

Cette expérience reprise six fois a abouti à la même constatation à chaque fois.

En assimilant la C M I à la première concentration qui inhibe la croissance, on peut conclure que le tube V correspond à la C M I.

Nous pouvons donc retenir que la C M I du chloramphénicol vis-à-vis de Sarcina lutea est de 1,875 mcg/ml.

## B - La courbe étalon

Pour le tracé de la courbe qui nous servira de référence, nous avons utilisé la méthode par diffusion en gélose.

Cette méthode est fréquemment adoptée en pratique courante.

### 1. Principe

D'une manière générale, cette méthode utilise le phénomène physique d'après lequel, une force s'irradie d'un point en un champ sphérique. Autrement dit, un antibiotique "déposé" sur une gélose nutritive ensemencée, va diffuser suivant un gradient de concentration (6). Ainsi, la bactérie ensemencée ne va pas se développer pour des concentrations supérieures à la C M I. Il y aura une zone d'inhibition autour de l'antibiotique, plus ou moins grande suivant la sensibilité de la souche.

Des facteurs non spécifiques peuvent intervenir sur le diamètre de ces zones d'inhibition. En conséquence l'établissement de ce test exige des conditions expérimentales rigoureusement définies et son interprétation aura surtout une valeur qualitative.

### 2. Technique : méthode par diffusion en gélose

La technique employée est celle des cylindres utilisée par ARCHIMBAULT et collaborateurs (1).

Elle est effectuée par voie microbiologique selon la technique des cylindres utilisant Sarcina lutea ATCC 9341 cultivée sur pente de gélose tryptose.

### 2.1. Préparation des boîtes de Petri

Les boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre intérieur sont ~~stérilisées~~ au préalable, refroidies et numérotées.

Dans ces boîtes, on coule :

- d'abord 12 ml de gelose M H qui, constitue la couche de base

- puis, après solidification de cette première couche, on dépose 8 ml du même milieuensemencé par Sarcina lutea. Pour ce faire, on récupère par grattage les colonies cultivées sur pente de tryptose dans du Bouillon ordinaire. Le milieu à ensemen- cer est obtenu en ajoutant 1 ou 2 gouttes de cette suspension dans 8 ml de milieu.

Ces deux types de milieu M H sont maintenus au bain- marie à la température de 42°C jusqu'à leur coulement. Cela permet d'avoir une surface régulière et homogène, ce qui facilitera la diffusion et une bonne lecture.

Tout juste après avoir coulé la deuxième couche, on place à la surface de la gelose à l'aide de pinces, 4 cylindres par boîte. Ces cylindres doivent être uniformément espacés et éloignés du centre de la boîte.

### 2.2. Milieu de dilution

Nous avons d'abord essayé de voir s'il n'y a pas d'er- reur à faire les dilutions avec de l'eau distillée stérilisée, étant donné que les concentrations vont être recherchées à partir du plasma.

Pour cela, nous avons testé les pentes des courbes ob- tenues à partir des dilutions en eau distillée et des dilutions en plasma du mouton. Nous avons utilisé le système des disques impré- gnés pour ce test.

A cet effet, nous avons effectué les calculs statisti- ques à l'aide de la machine CANON - Scientific Statistical calcula- tor F - 73 P.

a) Dilution en eau distillée stérile (E D S)

Le tableau ci-dessous nous donne le nombre de lectures réalisées et le diamètre moyen correspondant à chaque concentration donnée.

CONCENTRATION.		Nombre de lectures n = 37.	Diamètre moyen en mm (X)
mcg pour 30 mcl	log (c) y		
15,000	1,176	8	34,60
7,500	0,875	13	25,40
3,750	0,574	8	20,20
1,875	0,273	8	13,90

Tableau n° 14 : Diamètres moyens d'inhibition pour les dilutions en E D S

Statistiquement, ces valeurs peuvent être représentées sous forme d'une fonction :

$$y = b x + a \quad \text{avec} \quad \begin{cases} b = 0,044 \\ a = - 0,312 \end{cases}$$

Pour N = 4 points, le coefficient de corrélation  $r = 0,933$ .

Il est significatif car  $r_0 = 0,950$  pour  $dl = 2$  et  $p = 0,05$  ( $dl =$  "degré de liberté" et  $p =$  seuil de probabilité)

La droite de regression pour

x = diamètre en mm

y : log (concentration)

est  $y = 0,044x - 0,312$

b) Dilution en plasma de mouton (P)

Les résultats des dilutions en plasma sont consignés au tableau n° 15.

./.

CONCENTRATION.		Nombre de lectures n = 32	Diamètre moyen en mm x
mcg pour 30 mcl	log (c). y		
15,000	1,176	8	30,90
7,500	0,875	8	25,40
3,750	0,574	8	19,80
1,875	0,273	8	15,10

TABLEAU N° 15 : Diamètres moyens d'inhibition pour les dilutions en P

$$y = b x + a \quad \text{avec} \quad \begin{cases} b = 0,057 \\ a = - 0,568 \end{cases}$$

Pour N = 4 points, le coefficient de corrélation  $r = 0,999$

Il est significatif aussi car  $r_0 = 0,950$  pour  $dl = 2$  et  $p = 0,5$

La droite de regression pour

$$\left. \begin{array}{l} x = \text{diamètre en mm} \\ y = \log (\text{concentration}) \end{array} \right\} \text{ est } y = 0,057 x - 0,568$$

$$\begin{array}{ll} S_x = 6,847 & S^2_x = 46,887 \\ S_y = 0,389 & S^2_y = 0,151 \end{array}$$

A partir des résultats obtenus, nous pouvons tester la différence entre les pentes des deux courbes par le test :

$$t = \frac{P_p - P_{EDS}}{S^2_p}$$

$P_p$  = pente de la courbe obtenue par dilution en plasma

$P_{EDS}$  = pente de la courbe obtenue par dilution en eau distillée stérile.

./.

$s^2_p$  = variance de la pente obtenue avec les dilutions en plasma

$$s^2_p = \frac{(s^2_y / s^2_x) - P^2_p}{N-2}$$

$$t = \frac{0,057 - 0,044}{0,005} = 2,600$$

Pour  $df = 2$  et  $p = 0,05$ , la table donne pour la distribution de  $t$ ,  $t_0 = 4,300$

Au total,  $t$  étant inférieur à  $t_0$ , les deux pentes ne sont pas différentes. La diffusion à partir du support E D S ou du support P est identique

Nous pouvons donc rechercher une courbe étalon à partir des dilutions en E D S.

### 2.3. Mode opératoire

- Réaliser dans les tubes à hémolyse des dilutions en E D S de chloramphénicol identiques à celles faites pour la détermination de la C M I
- Mettre dans les cylindres 300 mcl de dilution  
La mise des dilutions dans les cylindres s'est réalisée par paire ; c'est-à-dire que dans deux boîtes différentes, on retrouve les mêmes dilutions. Cela nous a permis d'avoir à chaque manipulation, deux valeurs d'une même concentration et d'en faire la moyenne.

Le choix du volume à mettre dans les cylindres a fait l'objet de nombreux essais et discussions à l'issue desquels nous avons retenu cette valeur de 300 mcl ; nous en discuterons dans le chapitre consacré aux discussions.

- laisser les boîtes 4h à la température ambiante afin de faciliter la diffusion de l'antibiotique en ralentissant quelque peu la multiplication du germe
- placer 18 à 24h à l'étuve à 37°C.

./.

### 3. Résultats

Cette manipulation a été reprise six fois et chaque fois, nous avons mesuré le diamètre d'inhibition correspondant à une concentration donnée.

Nous avons effectué la moyenne, comme l'indique le tableau ci-après.

CONCENTRATION en mcg / ml.	DIAMETRES D'INHIBITION (en mm)						
	1ère lecture	2ème	3ème	4ème	5ème	6ème	(Moyenne)
30,000	25	26	23	23,5	23	25	24,25
15,000	20	20,5	18	18	18	20	19,08
7,500	17,50	14	15	14	17	14	15,25
3,750	12	12	13	12	14	12	12,50
1,875	C M I	C M I	C M I	C M I	C M I	C M I	C M I
0,937	+	+	+	+	+	+	+

TABLEAU N° 16 Différentes valeurs obtenues pour la courbe  
étalon

Indication : + ===== Absence de zone d'inhibition

Nous avons observé que :

- A 0,937 mcg/ml, les colonies de Sarcina lutea poussent et s'observent bien à l'intérieur des cylindres. Nous pouvons en conclure, qu'à cette concentration, nous sommes en dessous de la C M I.
- A 1,875 mcg/ml, il y a de très fines colonies. Le chloramphénicol étant bactériostatique, donc c'est notre C M I qu'on peut qualifier de C M I visuelle.

#### 4. Choix d'une courbe étalon

Théoriquement, la sensibilité de notre méthode est de 1,875 mcg/ml. Mais à cette concentration, nous observons de fines colonies.

Pour éviter toute discussion, à savoir si ce sont de petites ou de grandes colonies, nous avons choisi la détection de la sensibilité à 3,75 mcg/ml, concentration à laquelle nous n'avons aucune colonie dans la zone d'inhibition.

La diminution de cette sensibilité ne gêne pas notre travail puisque les taux plasmatiques efficaces in vivo sont situés entre 5 et 15 mcg/ml (2).

Les valeurs des diamètres en fonction des concentrations nous ont permis grâce à des calculs statistiques identiques aux précédents, de tracer la courbe étalon (droite de regression) d'équation  $y = f(x) = b x + a$

Pour la courbe étalon, trois possibilités nous sont offertes.

Après analyse de chaque possibilité, nous choisirons une : celle qui va minimiser aux maximum les erreurs.

#### COURBE N° 1

Nous avons mis en abscisses les diamètres en mm et en ordonnées les concentrations en mcg/ml.

Concentration mcg / ml (y)	Nombre de Lectures	Diamètre moyen en mm (x).
30,000	6	24,25
15,000	6	19,08
7,500	6	15,25
3,750	6	12,50

Tableau n° 17 : Valeurs servant à la courbe 1

$$\begin{array}{l}
 b = 2,253 \\
 a = - 25,982
 \end{array}
 \quad \left| \quad \begin{array}{l}
 r_1 = 0,989
 \end{array}
 \right.$$

La droite de régression pour :  $x = \text{diamètre en mm}$   
 $y = \text{concentration}$   
serait  $y = 2,253x - 25,982$        $\bar{x} = 17,770$   
 $\bar{y} = 14,063$

COURBE N° 2 :

Nous avons mis en abscisse les diamètres en mm et en ordonnées les concentrations en log (concentration)

Concentration mcg/ml.	log (c) (y)	Nombre de lec- tures	Diamètre moyen en mm
30,000	1,477	6	24,25
15,000	1,176	6	19,08
7,500	0,875	6	15,25
3,750	0,574	6	12,50

Tableau n° 18 : Valeurs servant à la courbe 2

$$\begin{array}{l}
 b = 0,076 \\
 a = - 0,317
 \end{array}
 \quad \left. \begin{array}{l}
 \end{array} \right\} \text{ et } r_2 = 0,991$$

La droite de régression pour  $x = \text{diamètre en mm}$   
 $y = \text{log (concentration)}$   
est  $y = 0,076x - 0,317$        $\bar{x} = 17,770$   
 $\bar{y} = 1,026$

./.

COURBE N° 3

Nous avons mis en abscisses log (diamètre) et en ordonnées log (concentration) ce qui nous donne le tableau suivant :

CONCENTRATION mcg / ml	log (c) (y)	Diamètre en mm	log (d)
30,000	1,477	24,25	1,384
15,000	1,176	19,08	1,280
7,500	0,875	15,25	1,183
3,750	0,574	12,50	1,097

Tableau n° 19 : Valeurs servant à la courbe 3

$$\left. \begin{array}{l} b = 3,136 \\ a = - 2,851 \end{array} \right\} r_3 = 0,999$$

La droite de régression pour : x = log (diamètre)  
y = log (concentration)  
est y = 3,136x - 2,851

Pour N = 4 points, tous les 3 coefficients sont significatifs. Ils sont tous bien supérieurs à r<sub>0</sub> qui est de 0,950 pour 2 dl et p = 0,05.

Il nous semble plus logique de choisir comme courbe étalon, la courbe n° 3 dont nous complétons les valeurs dans le tableau suivant :

Concentration en mcg/ml	log [c] (y)	Diamètre en mm	log [d] (x)	Valeur calculée par y = 3,136x - 2,851	
				log (c)	mcg/ml
30,000	1,477	24,25	1,384	1,490	30,903
15,000	1,176	19,08	1,280	1,164	14,588
7,500	0,875	15,25	1,183	0,859	7,228
3,750	0,574	12,50	1,097	0,590	3,890

Tableau n° 20 : Valeurs utilisées pour le tracé de la courbe étalon

$y = \log(\text{concentration})$

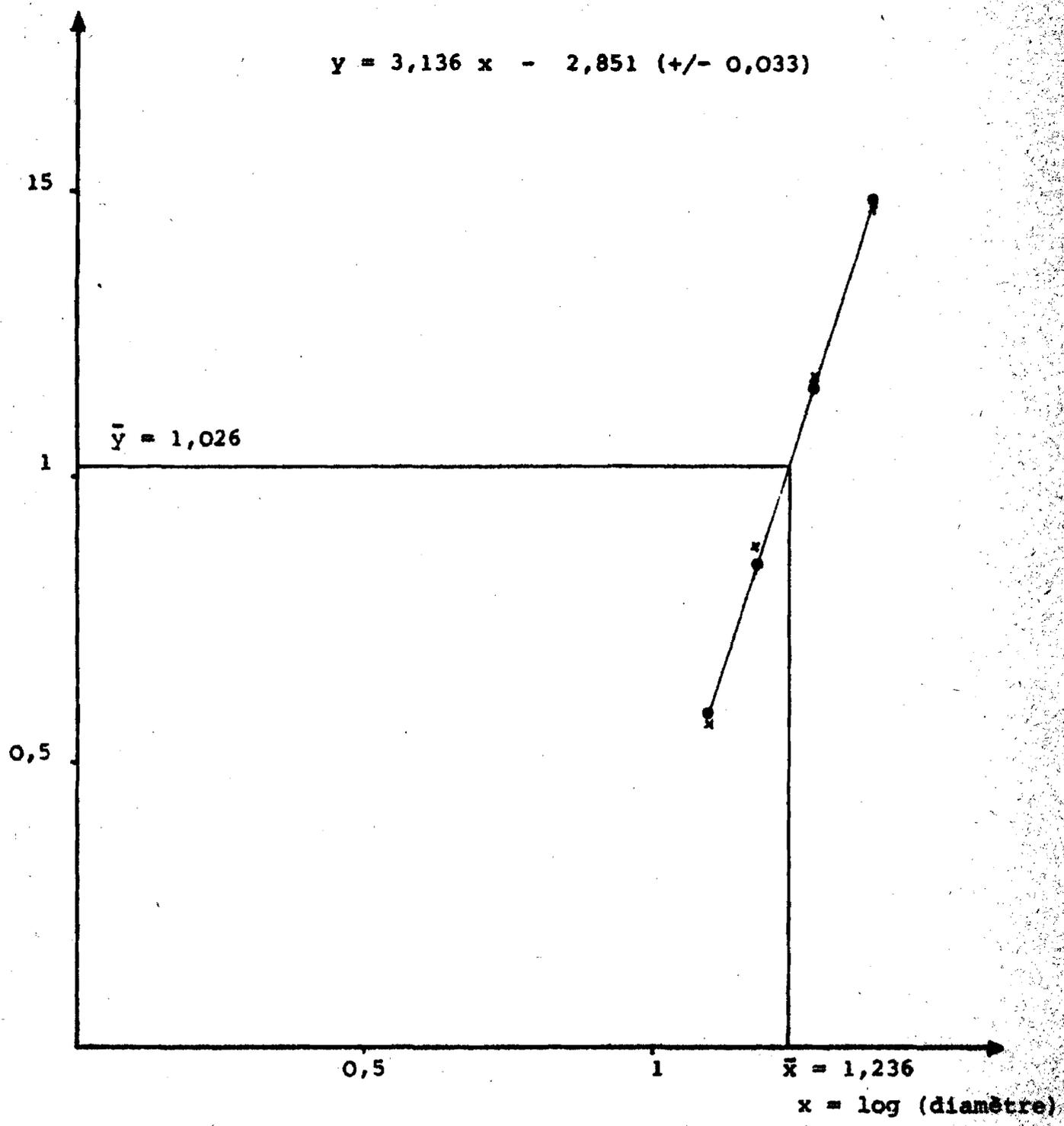


Figure n° 3. : Courbe étalon choisie

x : points expérimentaux

o : points calculés.

On constate bien que avec la courbe n° 3, les valeurs calculées sont très proches des valeurs expérimentales, bien plus proches que avec les deux autres courbes ; ce qui renforce notre choix.

$$\begin{aligned}\bar{x} &= 1,236 \\ \bar{y} &= 1,026 \\ S_x &= 0,124 \\ S_y &= 0,389\end{aligned}$$

La variance de y est  $S_y^2 = 0,151$

La variance liée de y calculée à partir de l'équation en fonction de x est :

$$\begin{aligned}s_y'^2 &= S_y^2 (1-r^2) \\ &= 0,151 \times 0,002 \\ &= 0,0003\end{aligned}$$

Les limites de confiance sur y, calculées pour  $p = 0,05$  sont :

$$\begin{aligned}i &= 1,96 \sqrt{s_y'^2} \\ i &= 1,96 \times 0,017 \\ i &= 0,033\end{aligned}$$

avec la courbe C2 on trouve  $i = 0,101$ , ce qui est supérieur à la limite  $i$  trouvée avec C3.

AU TOTAL, nous choisissons la courbe n° 3 d'équation  
 $y = 3,136x - 2,851 \quad (+/- 0,033)$   
qui nous servira de référence pour le dosage

Par exemple, si on a mesuré  $d = 14$  mm, on trouve  $\log(d)$   
 $= 1,146$

$$y = \log [c]$$

$$\begin{aligned}\log [c] &= 0,743 \pm 0,033 \text{ et } c = 5,534 \\ \log [c'] &= 0,710 \qquad \qquad \qquad c' = 5,129 \\ \log [c''] &= 0,776 \qquad \qquad \qquad c'' = 5,970\end{aligned}$$

C'est-à-dire

$$5,129 - 5,534 - 5,970$$

./.

C - Administration du chloramphénicol  
aux animaux

Après les préliminaires (détermination de la C M I et tracé de la courbe étalon) nous sommes passés à la phase expérimentale proprement dite.

1. Doses de chloramphénicol administrées

Les animaux ayant été identifiés et pesés la veille, la détermination des doses s'est faite en fonction de leur poids respectif. La solution de chloramphénicol de RIGAUX Galena a été administrée aux animaux.

Nous avons voulu nous situer dans la gamme de posologies allant de 15 à 80 mg/kg préconisées par de nombreuses spécialités et que nous avons illustrées dans notre première partie. Ainsi, nous nous sommes proposé d'injecter les doses suivantes 25 mg/kg à deux animaux 50 mg/kg à deux autres et au cinquième : 100 mg/kg.

2. Voies d'administration

Le chloramphénicol serait détruit par les enzymes de la microflore du rumen lorsqu'il est administré par os chez les Polygastriques.

A titre vérificatif, nous avons administré le produit au cinquième animal par cette voie, en prenant une dose massive 100 mg/kg, ce qui dépasse les normes requises.

Aux quatre autres, le produit a été administré par voie parentérale : à deux en sous-cutanée et à deux autres en intramusculaire.

La solution d'antibiotique utilisée étant une solution à 20 p 100 de chloramphénicol (20 g pour 100 ml d'excipient) nous avons injecté les doses suivantes comme l'indique le tableau n° 21.

NUMERO DES ANIMAUX	VOIES D'ADMINISTRATION	POIDS DES ANIMAUX (kg)	QUANTITE A INJECTER (mg/kg)	VOLUME A INJECTER (ml/kg)	VOLUME TOTAL A INJECTER(ml)
A	Sous-cutanée	21,5	25	0,125	2,7
B	Intramusculaire	19	"	"	2,4
C	Sous-cutanée	23	50	0,250	5,8
D	Intramusculaire	25	"	"	6,3
E	per os	19	100	0,500	9,5

Tableau n° 21 : Doses et voies d'administration du chloramphé nicol aux animaux d'expérience

### 3. Lieu d'injection

- la voie sous-cutanée : elle est faite sous la peau du ventre
- la voie intramusculaire : le produit est injecté profondément dans les muscles de la croupe
- la voie orale : le produit est directement introduit avec la seringue sous sa forme brute à la base de la langue.

### D - Prélèvements de sang

Le sang veineux, prélevé après l'administration du chloramphénicol, constituera l'échantillon à doser

#### 1. Technique

Ces prélèvements ont été réalisés en deux essais

- Dans un premier essai, ne disposant pas de tubes Vénoject, système approprié à cet effet, nous avons utilisé une méthode qui est loin d'être idéale. ./.

Elle consiste à placer un catheter dans la jugulaire de l'animal et à aspirer le sang à l'aide d'une seringue qu'on vide ensuite dans un tube stérile contenant de l'héparinate de lithium.

Avec cette technique, nous avons constaté que lorsqu'on passe à une nouvelle prise, le catheter se bouche, ce qui est dû à la coagulation du sang au niveau de l'aiguille. Ceci nous obligeait, lorsqu'on terminait une prise, d'injecter une fine quantité de serum physiologique hépariné. Aussi, étions-nous soumis à des changements fréquents de seringue.

Ne pouvant nous apporter des résultats corrects à cause de la dilution provoquée, cette technique a été abandonnée.

- La deuxième méthode, qui a été retenue, consiste à ponctionner la veine au moyen d'une aiguille stérile et à recueillir le sang directement dans le tube hépariné. On retourne immédiatement le tube pour éviter la coagulation.

## 2. Recueil du plasma et conditionnement

Les prélèvements ont été centrifugés à 4 500 tours par mn pendant 5 mn.

Le plasma est recueilli dans des tubes stériles et congelé à - 20°C jusqu'au moment des analyses.

## 3. Temps des prises de sang

Les prélèvements ont été effectués sur tous les animaux au même moment. Nous avons essayé de respecter l'intervalle de temps en commençant toujours par le même animal.

Nous avons d'abord réalisé une prise avant d'injecter le chloramphénicol, ce qui nous a servi de témoin. Le plus important est qu'il nous a permis de vérifier l'absence de tout résidu de produit inhibant Sarcina lutea.

Les autres prises ont été faites après l'injection aux temps suivants comme le montre le tableau n° 22. Ce tableau indique aussi les références portées par les différents tubes correspondant aux différents animaux.

(ANI- MAUX)	TEMPS	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>	T <sub>7</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>9</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>11</sub>	T <sub>12</sub>	T <sub>13</sub>
			15 mn	30 mn	1 H	1H 30	2 H	2H 30	3 H	5 H	6 H	8 H.	12 H	16 H	24 H.
A	A <sub>0</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>4</sub>	A <sub>5</sub>	A <sub>6</sub>	A <sub>7</sub>	A <sub>8</sub>	A <sub>9</sub>	A <sub>10</sub>	A <sub>11</sub>	A <sub>12</sub>	A <sub>13</sub>	
B	B <sub>0</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>5</sub>	B <sub>6</sub>	B <sub>7</sub>	B <sub>8</sub>	B <sub>9</sub>	B <sub>10</sub>	B <sub>11</sub>	B <sub>12</sub>	B <sub>13</sub>	
C	C <sub>0</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>13</sub>	
D	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>6</sub>	D <sub>7</sub>	D <sub>8</sub>	D <sub>9</sub>	D <sub>10</sub>	D <sub>11</sub>	D <sub>12</sub>	D <sub>13</sub>	
E	E <sub>0</sub>	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	E <sub>4</sub>	E <sub>5</sub>	E <sub>6</sub>	E <sub>7</sub>	E <sub>8</sub>	E <sub>9</sub>	E <sub>10</sub>	E <sub>11</sub>	E <sub>12</sub>	E <sub>13</sub>	

TABLEAU N° 22

: Temps des prises de sang sur les animaux

E - Dosage plasmatique du chloramphénicol

Les plasmas stockés à - 20°C ont été progressivement décongelés.

Tel que nous l'avons fait pour obtenir la courbe étalon, nous avons employé les cylindres, sans rien modifier des étapes de préparation pour opérer dans les mêmes conditions.

Nous avons disposé les cylindres comme décrit précédemment. Nos échantillons, décongelés, ont été placés dans les cylindres à un volume de 300 mcl.

Afin de faciliter une bonne diffusion des plasmas en gélose, nous avons laissé les boîtes à la température ambiante pendant 4 heures.

Elles ont été ensuite placées à l'étuve à 37°C en position horizontale.

Les diamètres d'inhibition ont été mesurés 16 à 24 heures après, temps nécessaire pour le développement de la bactérie à l'étuve.

Le détail de ces résultats est consigné dans le prochain chapitre.

## CHAPITRE III

### RESULTATS ET DISCUSSION

#### A - Résultats

Les résultats du dosage plasmatique du chloramphénicol, but de nos travaux ont été établis à partir des diamètres d'inhibition. Ces diamètres sont résumés dans le tableau n° 23.

Ces diamètres d'inhibition sont des moyennes obtenues après plusieurs lectures.

Dans certains cas, il n'y a pas de zone d'inhibition et les bactéries poussent à l'intérieur des cylindres.

Ces diamètres exprimés en millimètres, convertis en logarithme, ont donné par interpolation avec la courbe étalon retenue, les concentrations plasmatiques en logarithme. Ces valeurs sont consignées au tableau n° 24.

A partir de ces dernières valeurs (logarithme des concentrations plasmatiques) nous pouvons passer librement à la concentration plasmatique en mcg/ml comme l'indique le tableau n° 25.

ANIMAUX \ TEMPS	TO	15	30	1	1H 30	2 H	2H 30	3 H	5 H	6 H	8 H	12 H	16 H	24 H
		Minutes	Minutes	Heure										
A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
B	+	12	14	16,5	14	14	12	+	+	+	+	+	+	+
C	+	+	14	16	19	19,25	19,25	19,25	14	13	12	12	+	+
D	+	+	+	12	13	13	14	14	14	18,5	18,5	14	12	+
E	+	14	14	15	16,5	16,5	16	14	12	+	+	+	+	+

Tableau n° 23 : Diamètre moyen d'inhibition en fonction du temps de prélèvement (en millimètre)

INDICATION : + = Il n'y a pas de zone d'inhibition et les bactéries poussent à l'intérieur des cylindres.

ANI- MAUX.	TEMPS	TO	15	30	1 h	1h 30	2 h	2h 30	3 h	5 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h
			Minutes	Minutes											
A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
B	+	1,079 0,533	1,146 0,743	1,217 0,966	1,146 0,743	1,146 0,743	1,079 0,533	+	+	+	+	+	+	+	+
C	+	+	1,146 0,743	1,204 0,925	1,279 1,160	1,284 1,176	1,284 1,176	1,284 1,176	1,146 0,743	1,114 0,643	1,079 0,533	1,079 0,533	+	+	+
D	+	+	+	1,079 0,533	1,114 0,643	1,114 0,643	1,146 0,743	1,146 0,743	1,146 0,743	1,267 1,123	1,267 1,123	1,146 0,743	1,079 0,533	+	+
E	+	1,146 0,743	1,146 0,743	1,176 0,837	1,217 0,966	1,217 0,966	1,204 0,925	1,146 0,743	1,079 0,533	+	+	+	+	+	+

T A B L E A U N° 24 : Logarithme des diamètres d'inhibition et  
Logarithme des concentrations plasmatiques  
en fonction du temps de prélèvement.

TEMPS (ANI- MAUX.)	TO	15	30	1	1H 30	2 H	2H 30	3 H	5 H	6 H	8 H	12 H	16 H	24 H
		Minutes	Minutes	Heure										
A	0	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<
B	0	3,413	5,536	9,245	5,536	5,536	3,423	<	<	<	<	<	<	<
C	0	<	5,536	8,417	14,467	14,998	14,998	14,998	5,536	4,394	3,413	3,413	<	<
D	0	<	<	3,413	4,394	4,394	5,536	5,536	5,536	13,266	13,266	5,536	3,423	<
E	0	5,536	5,536	6,876	9,245	9,245	8,417	5,536	3,413	<	<	<	<	<

TABLEAU N° 25 : Concentration plasmatique en fonction du temps de prélèvement (en mcg/ml)

Indication : < = Concentration inférieure à la limite de détection retenue.

Afin d'interpréter nos résultats, nous avons représenté, cumulées aux mêmes coordonnées, les courbes d'évolution des concentrations plasmatiques en chloramphénicol (mcg/ml) pour chaque animal (figure n° 4 et 5).

La courbe pour l'animal A n'est pas représentable car les concentrations retrouvées demeurent inférieures à la limite de détection retenue.

Pour la clarté de l'interprétation, nous prenons animal par animal.

#### Animal A

Il a reçu le chloramphénicol en sous-cutanée à la dose de 25 mg/kg.

Les concentrations plasmatiques ne sont pas décelables parce qu'étant inférieures à la limite de détection retenue.

#### 2 - Animal B

Le produit lui a été administré en intramusculaire à la même dose que l'animal A.

Nous constatons :

- une détection rapide de la concentration plasmatique au bout de 15 mn.

- un pic précoce dès la 1ère heure avec une concentration supérieure à la C T M (Concentration Thérapeutique Minimale) qui est de 5 mcg/ml.

- une diminution de cette concentration qui devient rapidement non décelable à partir de 2h 30 mn.

#### 3 - Animal C

L'injection a été faite en sous-cutanée à la dose de 50 mg/kg.

CONCENTRATION (mcg/ml)

FIGURE N° 4 : EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES  
EN CHLORAMPHENICOL CHEZ LES ANIMAUX D'EXPERIENCE

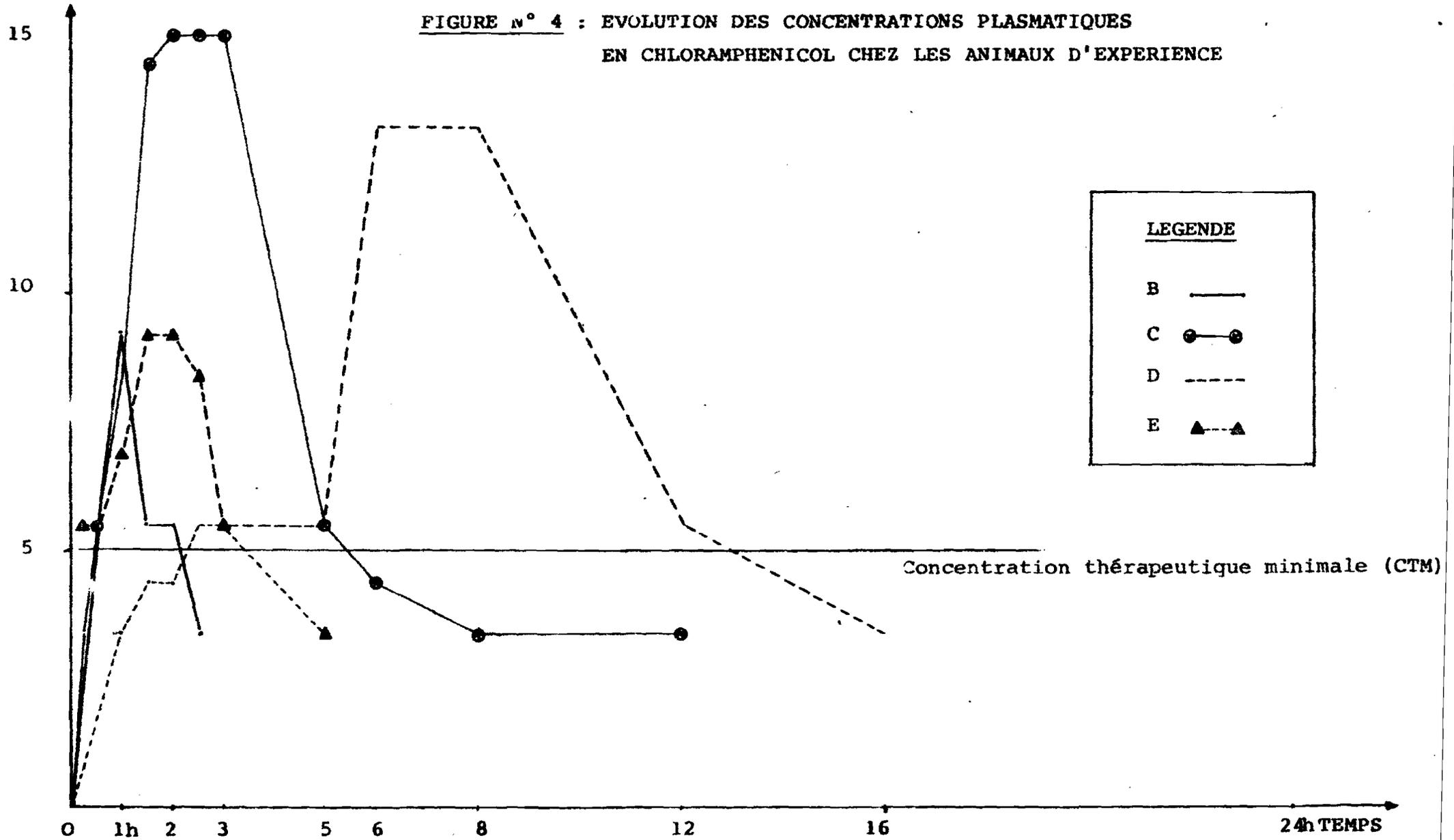
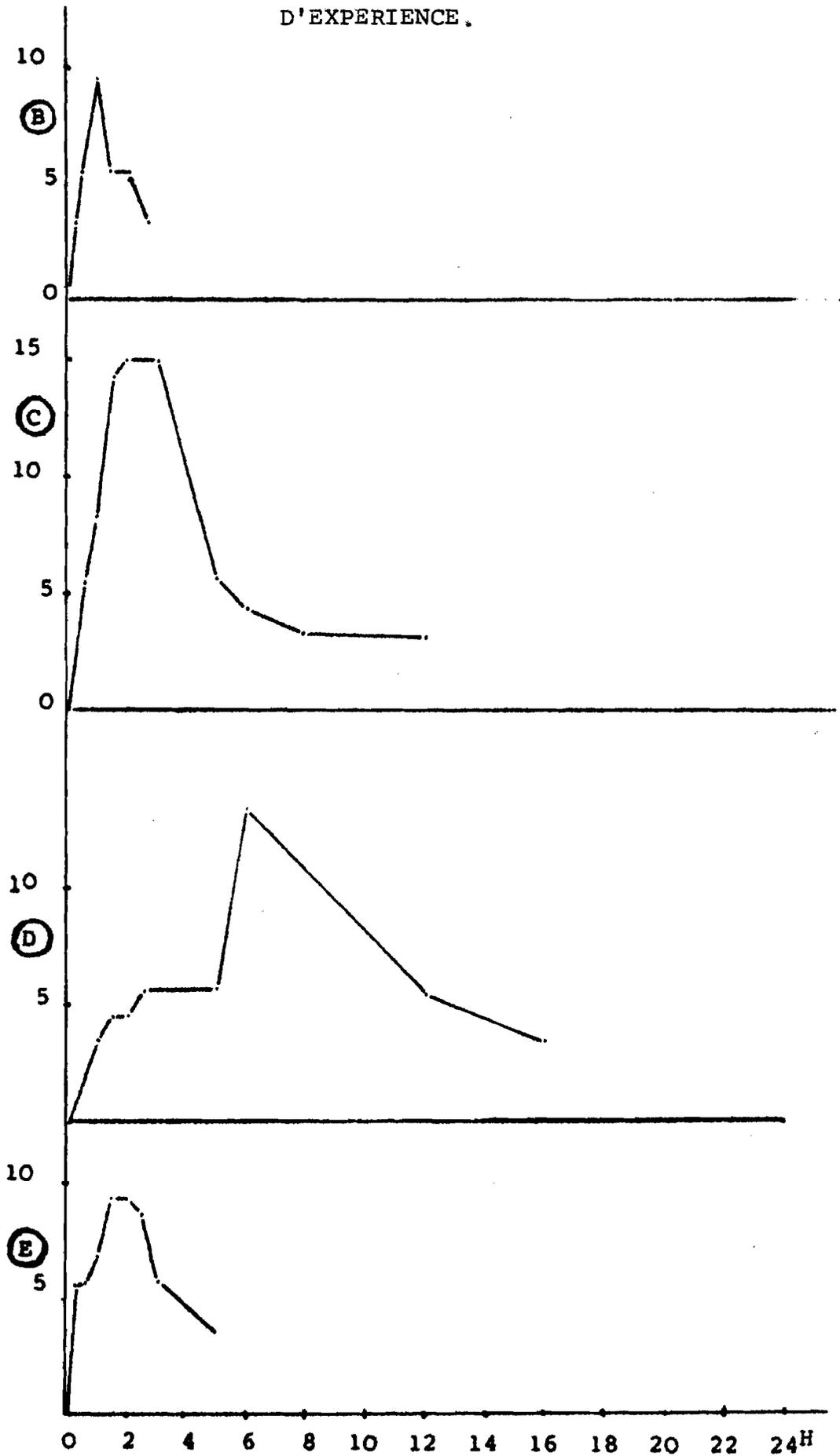


FIGURE N° 5 : EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN CHLORAMPHENICOL CHEZ LES ANIMAUX D'EXPERIENCE .



Il montre :

- une détection à la 30ème minute.
- un pic précoce au bout d'1h 30 mn, pic le plus élevé, atteignant presque la limite supérieure des concentrations efficaces et persistant jusqu'à 3 h.
- la diminution rapide de cette concentration, mais demeurant au dessus de la C T M jusqu'à 5 h
- la chute se prolonge pour être en dessous de la C T M à partir de la 6ème heure.

4 - Animal D

Il a reçu la même dose que l'animal C mais en intramusculaire.

Nous constatons :

- une détection tardive (par rapport aux précédents) à 1 h.
- des concentrations en dessus de la C T M au bout de 2h 30 mn
- un pic tardif à la 6ème heure, se maintenant pendant 2 h.
- une chute de la concentration à partir de la 8ème heure, tout en restant supérieure à la C T M jusqu'à la 12ème heure, pour être non décelable à partir de la 16ème heure.

5 - Animal E

Pour cet animal qui a reçu une dose de 100 mg/kg per os, nous observons :

- une détection précoce (dès la 15ème minute) avec une concentration initiale plus élevée que chez tous les autres et même supérieure à la C T M
- son pic plasmatique est atteint au bout d'1h 30 mn se maintenant pendant 30 mn seulement et décroît tout en demeurant supérieur à la C T M jusqu'à 3 h.
- Après la 3ème heure, cette décroissance s'accroît et la concentration devient non décelable au bout de 5 h.

## B - Discussion

### 1. Commentaires des résultats

#### 1.1. Animaux A et B

Ayant reçu la même dose d'antibiotique, les concentrations plasmatiques ne sont enregistrables que chez B.

Nous pouvons être tenté d'attribuer ce fait dans une première approche à la voie d'administration qui diffère chez ces deux animaux.

En effet, le muscle étant très vascularisé, la résorption est plus rapide qu'à partir du tissu sous-cutané.

Ainsi, face à la rapidité de résorption, effet recherché lorsqu'on instaure une thérapeutique d'urgence, nous choisirons la voie intramusculaire plutôt que celle sous-cutanée, si nous faisons fi de tous les autres facteurs pouvant intervenir dans ce choix.

Mais si nous nous en tenons à cette seule considération, nous aurions, même si cela parvenait tardivement, des concentrations plasmatiques voisines de celles obtenues chez B. Nous prenons pour preuve les résultats des animaux C et D qui ont reçu la même dose mais à des voies différentes.

Pour expliquer plus ou moins ces concentrations faibles il serait plus raisonnable de se référer au mécanisme d'absorption des préparations injectées sous la peau.

Cette absorption s'effectue initialement par un processus de diffusion au sein de la substance fondamentale ; cette étape est suivie d'une pénétration à travers l'endothélium des vaisseaux sanguins et lymphatiques c'est-à-dire d'une résorption (40).

Or, c'est la perméabilité de la substance fondamentale qui règle un grand nombre de phénomènes physiologiques et pathologiques en raison de la plasticité de ses propriétés physico-

chimiques. Ainsi, sous l'action de la hyaluronidase, enzyme présent dans les tissus, l'acide hyaluronique contenu dans la substance fondamentale est hydrolysé. Cette hydrolyse conduit à des chaînons élémentaires d'acide glucuronique et d'acétylglucosamine. De cette dépolymérisation résulte une diminution de la viscosité.

Si pour une raison quelconque, l'enzyme n'arrive pas à assumer son rôle, on aura une augmentation de la viscosité et partant une diminution de la diffusion, ce qui peut être à l'origine des concentrations infraliminaires rencontrées au niveau de l'animal A.

Chez l'animal B, la détection rapide et le pic précoce se comprennent aisément ; le muscle étant plus vascularisé que le tissu sous-cutané. Mais rapidement la concentration passe en dessous de la C T M après 2 h. Cela revient à dire que la dose de 25 mg/kg est insuffisante car on ne peut pas s'amuser à administrer un antibiotique à un animal toutes les 2 h, ce qui constituerait un "non sens" économique.

#### 1.2. Animaux C et D

Ils ont reçu la même dose : 50 mg/kg

- Le pic élevé chez C, atteignant la limite supérieure des concentrations efficaces, dénote de l'acceptabilité de cette dose. Mais rapidement, cette concentration chute pour être en dessous de la C T M à partir de la 6ème heure seulement.

Cette observation amène à déduire que l'administration de cette dose ne permet pas de maintenir des concentrations efficaces pendant plus de 5 h par la voie sous-cutanée.

- Par contre, chez l'animal D, on note une détection tardive. L'allure de sa courbe représentative dans la région des concentrations efficaces, se trouve déplacée par rapport à celles des autres animaux. Cet état pourrait être attribué à une sensibilité particulière de l'animal (une idiosyncrasie).

Son pic élevé, aussi proche de celui de C, confirme que

./.

la dose de 50 mg/kg peut conférer une efficacité au produit.

Le maintien des taux plasmatiques en dessus de la C T M pendant 12 h montre que la voie intramusculaire peut être retenue.

### 1.3. Animal E

Il a reçu 100 mg/kg du produit par la voie orale.

Il présente une détection précoce avec une concentration supérieure à la C T M dès 15 mn.

Son pic plasmatique identique à celui de B est atteint au bout d'1h 30 mn et la concentration reste supérieure à la C T M jusqu'à 3 h.

La détection précoce est liée au fait que le chloramphénicol, étant lipophile, traverse rapidement la muqueuse digestive.

L'obtention de concentrations plasmatiques aussi faibles par rapport à la dose administrée, dénote bien du déroulement d'un processus au cours de l'absorption du produit par cette voie. On peut admettre que le chloramphénicol serait détruit comme l'ont souligné les travaux de THEODORIDES consignés au tableau n° 4 que nous reprenons en partie.

ESPECE	VOIE	DOSE UTILISEE (mg/kg)	TEMPS	TAUX SERI- QUES (mcg/ ml)	AUTEURS
CHEVAL	per os	50	45 mn	50	ZAKOPAL
	" "	15	à 60 mn	50	BROOK
CHIEN	" "	75	4 h	40	GLASKO
MOUTON	" "	50	-	0	THEODORI- DES

TABLEAU N° 26 : Modalités de l'absorption du chloramphénicol par la voie orale.

THEODORIDES a utilisé 50 mg/kg et a obtenu des taux sériques nuls.

Avec 100 mg/kg, nous avons des concentrations décelables jusqu'à la 5ème heure, avec un pic de 9,245 mcg/ml. ./.

Pour notre part, il s'agirait d'une destruction limitative. Les micro organismes du rumen, grâce à la nitro-réductase qu'ils élaborent, limitent quantitativement l'absorption du chloramphénicol en réalisant une nitroréduction du groupement nitré.

Ainsi, avec des doses très fortes du chloramphénicol par cette voie, on peut escompter des concentrations efficaces pendant un temps réduit. Mais économiquement, cela ne semble pas rentable en raison du coût élevé que revêtirait ce traitement.

ZAKOPAL, BROOK et GLASKO, utilisant des doses moyennes de chloramphénicol par cette voie chez les Monogastriques (cheval, chien) ont abouti à des taux sériques assez élevés.

Par conséquent, cette voie doit être délaissée au profit de la voie parentérale chez les Ruminants.

## 2. Méthode de dosage : choix du volume utilisé

L'utilisation du volume de 300 mcl pour nos dosages a été retenue après les essais effectués pour obtenir la courbe étalon.

Se référant aux travaux d'ARCHIMBAULT et collaborateurs qui dosaient l'Ampicilline chez la volaille nous avons essayé successivement 1 000, 500, 300, 200 et 100 mcl.

- Avec 1 000 mcl et 500 mcl, nous avons constaté après le temps de séjour à l'étuve, qu'il restait une quantité importante de liquide dans les deux cas,

- Avec 300 mcl et 200 mcl, le volume de liquide restant était négligeable.

- Avec 100 mcl, tout le liquide était absorbé par la gélose.

A l'issue de ces essais, nous avons constaté que les résultats avec 300 mcl sont supérieurs aux résultats avec 200 mcl.

Devant notre souci qui était de mettre le plus de volume possible afin d'augmenter la sensibilité de la méthode, nous avons

retenu le volume de 300 mcl.

Par la suite, nous avons opéré dans les mêmes conditions pour le dosage plasmatique.

### 3. Proposition d'une posologie

Face aux résultats obtenus sur les différents animaux, la posologie de 50 mg/kg peut être retenue à condition d'être renouvelée toutes les 12 heures.

Cela revient à deux injections de 50 mg/kg par jour ; ce qui rejoint en partie les travaux de TOUTAIN et collaborateurs (39)

Pour la voie d'administration, si on doit s'en tenir qu'aux seules réactions des animaux C et D, il serait difficile de se prononcer pour les raisons suivantes.

- C montrant le pic le plus élevé et précocement mais la concentration plasmatique se maintenant très peu au-dessus de la C T M

- D montrant un pic élevé mais inférieur à celui de C, apparaissant tardivement mais se maintenant longtemps au dessus de la C T M.

On pourrait proposer pour cette dose, l'administration simultanée des deux voies : la moitié de la dose en sous-cutanée et l'autre moitié en intramusculaire. Il s'agira d'appliquer une "thérapeutique de complémentarité" ainsi les inconvénients de l'une complèteront les avantages de l'autre et vice versa ; ceci conférerait une meilleure efficacité au produit.

Nous pensons que les expérimentations méritent d'être reprises avec cette dose en opérant sur un nombre plus élevé d'animaux, afin d'expliquer de façon plus approfondie le comportement de l'animal C.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Le chloramphénicol, antibiotique à large spectre d'activité bactériostatique, connaît de nombreuses utilisations en Médecine vétérinaire.

La perplexité d'administration liée aux différences parfois significatives entre les posologies de cet antibiotique d'une spécialité à une autre, nous a amenée à suivre ses concentrations plasmatiques dans les conditions d'élevage de la plupart de nos pays. Le but de cette étude est de connaître la plus faible dose qui va conférer une efficacité au produit.

Nos moyens très réduits nous ont soumis à l'adoption d'une méthode assez limitée : la méthode de titrage microbiologique par diffusion en gélose selon la technique des cylindres, avec comme bactérie de référence Sarcina lutea AT CC 9341. Toutefois, cette méthode quoique limitée, permet de doser des concentrations plasmatiques utiles de chloramphénicol avec la souche de bactérie choisie.

Ce travail a porté sur cinq moutons de race locale selon les modalités suivantes :

- Premièrement : administration de 25 mg/kg à deux animaux.  
Les 25 mg/kg ont été administrés à l'un des animaux par la voie sous-cutanée et à l'autre par la voie intramusculaire ;
- Deuxièmement : administration de 50 mg/kg à deux autres ; comme précédemment, l'un a reçu la dose nécessaire en sous-cutanée et l'autre en intramusculaire ;
- Troisièmement : administration à un seul animal par la voie orale d'une dose de 100 mg/kg.

A la lumière de nos résultats, il ressort que :

- La CMI du chloramphénicol vis-à-vis de Sarcina lutea est de 1,875 mg/kg.

- L'utilisation du chloramphénicol par la voie orale chez les Ruminants est économiquement inutile : les micro-organismes du rumen, grâce à la nitroréductase qu'ils élaborent, limitent quantitativement l'absorption de cet antibiotique en réalisant une nitroréduction du groupement nitré.

- Toute posologie inférieure à 50 mg/kg de chloramphénicol par voie parentérale s'avère insuffisante, la plus petite concentration plasmatique utile n'étant pas atteinte.

- La posologie de 50 mg/kg par voie parentérale peut être retenue à condition d'être renouvelée toutes les 12 heures afin de maintenir des concentrations plasmatiques au-dessus de la CTM (concentration thérapeutique minimale) qui est 5 mg/kg.

- Face aux réactions de nos animaux, nous pourrions proposer pour cette dose de 50 mg/kg, l'application d'une "thérapeutique de complémentarité" concernant les voies d'administration : il s'agira d'injecter simultanément la moitié de la dose en sous-cutanée et l'autre moitié en intramusculaire.

Ces expérimentations préliminaires méritent d'être reprises avec cette dose en opérant sur un nombre élevé d'animaux. Ceci permettra de proposer une posologie acceptable aussi bien sur le plan thérapeutique que toxicologique.

Notre souhait, pour finir, est de voir ce travail repris par des méthodes de dosage plus élaborées notamment le dosage par la chromatographie liquide haute performance (HPLC). Ce qui permettra, nous le pensons, de traiter plus efficacement et de façon plus économique certaines maladies infectieuses de chez nous avec cet antibiotique qu'est le chloramphénicol.

---

 BIBLIOGRAPHIE

---

---

- 1.- ARCHIMBAULT (P) BOUTIER (C) MUSCAT (G)  
*Etude des r sides de l'ampicilline après administration per os chez la poule pondeuse*  
*Revue Med Vet, 1978, 129 (11) : 1541 - 51*
  
- 2.- BAGGOT (J D)  
*Taux plasmatiques utiles pour les antibiotiques usuels*  
*Rec Med V t : Alfort : 1983, 159 (6) : 553*
  
- 3.- BERGER (S)  
*Manual of determinative bacteriology*  
*Ed the Williams and Wilkins Company,*  
*Baltimore, eighth édition, 1975, 1268 p.*
  
- 4.- BINET (M V)  
*Les r sides de chloramphénicol dans les denrées d'origine animale*  
*Th : Med Vet : Alfort : 1976, 21*
  
- 5.- BOUANCHAUD (D)  
*Comment les antibiotiques agissent-ils ?*  
*Atomes, 1958, 252, 183*
  
- 6.- BOURDON (J L) MARCHAL (N)  
*Techniques bactériologiques*  
*Ed DOIN ; Paris, 1973, 329 p.*
  
- 7.- BOURIN (M)  
*Pharmacologie générale et pratique*  
*Ed Marketing, 1979, 94 p.*
  
- 8.- BRETON (Y)  
*Contribution à l'étude des effets hématologiques et biochimiques du chloramphénicol chez le chat*  
*Th : Med V t : Toulouse : 1983 ; 76.*

- 9.- BRISOU (B)  
*Contribution à l'étude in vitro du mode d'action  
des principaux antibiotiques sur les enzymes*  
Th : Med : Bordeaux : 1957 ; 108
- 10.- CONTROULIS (J) REBSTOCK (MC) CROUKS (H M) et al  
*Chloramphénicol (chloromycetin)*  
*IV Chemical studies*  
*J. Am. Chem Soc, 1949, 71 2458-68*
- 11.- CONTROULIS (J) REBSTOCK (M C) CROOKS (H L)  
*Chloramphénicol (chloramycetin)*  
*V Synthesis.*  
*J Am Chem Soc 1949, 71 : 2463 - 68*
- 12.- DAVIS (L E) NEFF (C A) BAGGOT (J D) et al  
*Pharmaco Kinetics of chloramphénicol in  
domesticated animals*  
*Am. J Vet Res, 1972, 33 (11) : 2259 - 2266*
- 13.- DAYRENS (P)  
*Contribution à l'étude des anémies dues  
au chloramphénicol*  
Th : Med : Toulouse : 1959 ; 20
- 14.- DENIS (J P), CALVET (H), FRIOT (D) et al  
*Embouche intensive du mouton Touabire sénégalais*  
ISRA, LNERV, 1976
- 15.- DUVAL (J) SOUSSY (G.J)  
*Abrégé d'antibiothérapie : bases bactériologiques  
pour l'utilisation des antibiotiques*  
Ed Masson, Paris, 1977, 159 p.

- 16.- EHRlich (J) BARTZ (Q.R) SMITH (R.M) et al  
*Chloromycetin, a new antibiotique from a soil actinomy-*  
*cete. Science, 1947, 106 : 417*
- ( 17.- FERSON (J.M)  
*Aspects microbiologiques des associations d'antibiotique*  
*Rec Med Vet, 1983, 159 (6) : 543 - 548*
18. GODCHAUX (W) HERBERT (E)  
*The effet of chloramphénicol in intact Erythroid*  
*Cell*  
*J. Mol. Biol, 1966, 21 : 537*
- 19.- GOLDBERG (H S)  
*Antibiotics, their chemistry and non medical use*  
*D. Van Nostrand company Inc, 1959, 73 : 368*
- 20.- GRANVILLE (J) FIEVEZ (B)  
*L'utilisation des antibiotiques dans la préservation*  
*des denrées alimentaires*  
*Annales Med Vet, 1958, 102 : 472*
- 21.- HANN (F E) WISSEMAN (C L) HOPPS (H E)  
*Mode of action of chloramphénicol*  
*III Action of chloramphenicol on bacterial energy*  
*J. Bact, 1955, 69 : 215*
- \ 22.- JACQUET (J)  
*Sur la présence d'antibiotiques dans les aliments d'ori-*  
*gine animale, cas particulier du lait et des produits*  
*laitiers.*  
*Bull Acad Nat Med, 1970, 154 (II, 12) : 222*
- 23.- KECK (G)  
*Chloramphénicol, antibiotique à risque ?*  
*Rec. Med Vet, 1981, 157 (6) : 507 - 513*
- \ 24.- KECK (G) MEISSONNIER (E)  
*Définition et classification des médicaments antibacté-*  
*riens -*  
*Le Point vétérinaire, 1982, 14 (69) : 32 - 40*

- 25.- KUCERS (A)  
"Chloramphénicol, Erythromycin, Vancomycin,  
Tetracyclines"  
Lancet, 1982, 8295 : 425 - 429
- 26.- LANG (E)  
Antibiothérapie  
Guide pratique, Ed Sandoz SA  
Département, pharmaceutique, Paris, 1973
- 27.- LASSERRE (J)  
Recherche du chloramphénicol utilisé en pisciculture  
dans les différents tissus de la truite arc-en-ciel  
(*Salmo gairdneri richardson*). Consequences thérapeutiques et sanitaires  
Th : Med : Vet : Alfort : 1972 ; 79
- 28.- LESPAGNOL (A) COEUR (A) ALARY (J) et al  
Chimie des médicaments  
Ed Entreprise moderne, 1976, 3
- 29.- MOREL (C)  
Les antibiotiques : Mécanismes d'action Antibiorésistance et son exploitation au laboratoire  
Conférences post universitaires de Basse Normandie  
U E R des sciences pharmaceutiques, Société de Pharmacie, Caen, 1973, n° 6
- 30.- PANTALEON (J)  
Problèmes de santé publique posés par l'utilisation des antibiotiques en thérapeutique et ~~nutrition animales~~  
Rec Med Vet, Alfort, 1966, 142 (8) : 743
- 31.- PEYTRAL (G)  
Leucopenies et chloramphénicol  
Th : Med : Bordeaux : 1957 ; 185,
- 32.- PILLOUD (M)  
Pharmacocinétique, liaison aux protéines et dosage de l'oxytétracycline et du chloramphénicol chez le cheval et la vache  
Diss. Bern, 1972. ./.

33.- PILLOUD (M)

*Antibiotiques et chimiothérapiques - De la recherche à la pratique*  
*Schweiz-Arch. Tierheilk, 1982, 124, 121 - 399*

34. PITRE (J)

*Méthode de recherche et de titrage par diffusion en gélose des antibiotiques dans les viandes et les abats des animaux de boucherie*  
*Bull. Acad. Vet. de France, 1963, 36 (4) : 175*

35.- POURCELOT (A)

*L'antibiogramme en bactériologie vétérinaire*  
*Th : Med Vet : Lyon : 1965 ; 25*

36.- RAULT (P)

*Chloramphénicol et ses dérivés*  
*Encyclopédie médico-chirurgicale*  
*1976, 3 (250) : 1 - 4*

37.- RUCKEBUSCH (Y)

*Incompatibilités médicamenteuses*  
*Dictionnaire des médicaments vétérinaires*  
*Ed du point vétérinaire, Paris, 1979*

38.- SHAW (V W)

*Comparative enzymology of chloramphenicol resistance*  
*Annal of the New York academy of Sciences*  
*1971, (182) : 234*

39.- TOUTAIN (P L) KORITZ (G D) DE POMYERS (H) et al

*Association chloramphenicol - Prednisolone acetate*  
*Différence dans la durée d'action des principes actifs*  
*Rév. Med Vet, 1983, 134 (10) : 555 - 558*

40.- VALETTE (G)

*Précis de Pharmacodynamie*  
*3ème ed Masson et Cie, Paris, 1972, 686 p.*

- 41.- VAN BOXEL (G)  
*Contribution à l'étude des troubles sanguins imputables à l'emploi du chloramphénicol*  
Th : Med : Paris : 1955 ; 203
- 42.- WATSON (A D J)  
*Chloramphenicol toxicosis in dogs*  
*Research in veterinary science*  
1977, 23 : 66 - 69.
- 43.- WATSON (A D J)  
*Further observations on chloramphenicol toxicosis in cats*  
Am J vet Res 1980, 41 (2) : 293 - 94
- 44.- WEISBERGER (A S) DANIEL (I M) HOFFMAN (A)  
*Suppression of antibody synthesis and prolongation of homograft survival by chloramphenicol*  
J. Exp. Med, 1964, 120 : 195
- 45.- ~~WEISBERGER~~ (A S) WOLF (S) ARMENTROVT (S)  
*Inhibition of protein synthesis in mammalian cell-free system by chloramphénicol*  
J. Exp. Med, 1964, 120 : 195
- 16.- YEMADJE (P L)  
*Contribution à l'étude de la conduite bovine à la Ferme Elevage de Samiondji (Province du Zou)*  
*Mémoire de fin d'études : BENIN*  
Collège polytechnique universitaire : 1980.

## TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u> -----
INTRODUCTION.....	1
 <u>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</u>	 3
 <u>CHAPITRE I</u> : Pharmacie Chimique	 5
A - Classification - Structure .....	5
B - Synthèse .....	7
C - Propriétés physiques.....	7
1. Constantes physiques.....	7
2. Solubilité à la température ordinaire..	8
D - Propriétés chimiques.....	8
1. Stabilité.....	8
2. Réactions d'identification.....	9
2.1. Réaction due au groupement nitré.	9
2.2. Réaction due à la présence de chlore.	9
3. Dérivés du chloramphénicol.....	9
3.1. Les esters.....	9
3.2. Le thiamphénicol.....	10
 <u>CHAPITRE II</u> : Propriétés biologiques	 12
A - Pharmacocinétique.....	12
1. Absorption - taux plasmatique.....	12
2. Distribution.....	14
3. Biotransformations .....	15
4. Elimination.....	15
B - Activité antibactérienne.....	16
1. Rappel d'anatomie fonctionnelle des bactéries.....	 16

2. Rôle de la structure de la molécule .....	19
3. Mode d'action .....	19
4. Spectre d'activité .....	20
5. Problèmes de résistance .....	24
5.1. Résistance naturelle .....	24
5.2. Résistance acquise .....	25
a) Résistance chromosomique .....	25
b) Résistance extrachromosomique .....	25
6. Incompatibilités .....	26
6.1. Incompatibilités physico-chimiques.....	26
6.2. Interaction avec d'autres médicaments..	27
6.3. Interaction avec d'autres antibiotiques..	27
<b><u>CHAPITRE III</u> : Utilisations et toxicité</b> .....	<b>29</b>
A - Utilisations .....	29
1. Formes et voies d'administration .....	29
1.1. Voies d'administration .....	29
1.2. Formes d'utilisations .....	30
2. Utilisations thérapeutiques .....	30
3. Utilisations zootechniques .....	31
4. Autres utilisations .....	31
5. Posologies .....	32
B - Toxicité .....	34
1. Pathogène .....	34
2. Toxicité aiguë .....	34
3. Toxicité par administration réitérée ....	35
3.1. Toxicité hématopoïétique et hémato- logique chez l'homme et l'animal ....	35
a) Aplasie médullaire irréversible .....	35
b) Erythroblastopénie .....	36
3.2. Autres effets toxiques ou indésira- bles .....	36
4. Problèmes de résidus.....	37

DEUXIÈME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE 39

CHAPITRE I : Matériel d'étude 41

A - l'antibiotique .....	41
1. Disques imprégnés du commerce.....	41
2. Solution injectable de chloramphénicol..	42
B - La bactérie de référence.....	42
1. Référence et présentation	42
2. Taxonomie	43
3. Caractéristiques de la bactérie	43
C - Les milieux de culture.....	43
1. Bouillon Mueller-Hinton.....	44
2. Bouillon nutritif ou ordinaire.....	44
D - Le matériel de laboratoire.....	45
1. Les objets de verrerie.....	45
2. Les appareils.....	45
3. Divers.....	46
E - Les animaux.....	47
1. Caractéristiques de ces animaux.....	47
1.1. Race Touabire.....	47
1.2. Age des animaux.....	47
1.3. Poids des animaux.....	48
1.4. Identification	48
2. Mode d'entretien des animaux	48

CHAPITRE II : Méthodes d'étude 49

A - Détermination de la C M I.....	49
1. Principe.....	49
2. Technique : méthode par dilution.....	49
2.1. Préparations des tubes à hémolyse	50
2.2. Mode opératoire	50
3. Résultats.	51

B - La courbe étalon.....	52
1. Principe.....	52
2. Technique : Méthode par diffusion en gélose.....	52
2.1. Préparation des boîtes de Petri	53
2.2. Milieu de dilution.....	53
a) Dilution en eau distillée stérile.....	54
b) Dilution en plasma de mouton..	54
2.3. Mode opératoire .....	56
3. Résultats.....	57
4. Choix d'une courbe étalon.....	58
C - Administration du chloramphénicol aux animaux	63
1. Doses de chloramphénicol administrées	63
2. Voies d'administration.....	63
3. Lieu d'injection.....	64
D - Prélèvement de sang.....	64
1. Technique.....	64
2. Recueil du plasma et conditionnement	65
3. Temps des prises de sang.....	65
E - Dosage plasmatique du chloramphénicol.....	67
<u>CHAPITRE III</u> : Résultats et Discussion.....	68
A - Résultats.....	68
B - Discussions.....	76
1. Commentaires des résultats.....	76
1.1. Animaux A et B.....	76
1.2. Animaux C et D.....	77
1.3. Animal E.....	78
2. Méthode de dosage : choix du volume utilisé.....	79
3. Proposition d'une posologie.....	80
<u>CONCLUSION GÉNÉRALE</u> .....	81
<u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....	83

LE CANDIDAT

VU

LE DIRECTEUR

DE L'ECOLE INTER-ETATS  
DES SCIENCES ET MEDECINES  
VETERINAIRES

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

VU

LE DOYEN

DE LA FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE

LE PRESIDENT DU JURY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER \_\_\_\_\_

DAKAR, LE \_\_\_\_\_

LE RECTEUR PRESIDENT DU CONSEIL PROVISOIRE DE L'UNIVERSITE DE DAKAR.

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".