

E.H. Abdennebi¹
 A. Bousfiha¹
 M. Ben Goumi¹
 M. Oukessou²

Étude de la pharmacocinétique et de la liaison aux protéines plasmatiques de la sulfaméthoxyypyridazine chez le dromadaire (*Camelus dromedarius*)

ABDENNEBI (E.H.), BOUSFIHA (A.), BEN GOUMI (M.), OUKES-SOU (M.). Étude de la pharmacocinétique et de la liaison aux protéines plasmatiques de la sulfaméthoxyypyridazine chez le dromadaire (*Camelus dromedarius*). *Revue Élev. Méd. vét. Pays trop.*, 1994, 47 (1) : 97-102.

La pharmacocinétique de la sulfaméthoxyypyridazine (SMPD) a été étudiée chez le dromadaire après administrations intraveineuse et orale. Les résultats obtenus, après injection intraveineuse, indiquent que la cinétique de cet antibactérien suit un modèle à deux compartiments. Le volume de distribution (V_{ss}) de 0,47 l/kg suggère que la SMPD est essentiellement diffusée dans le compartiment vasculaire et les tissus hautement vascularisés. La demi-vie d'élimination [$t_{1/2}$ (B)] et la clearance plasmatique (Cl) ont des valeurs moyennes respectives de 9,5 h et 0,037 l/kg.h. Quant à l'administration orale, la concentration maximale du produit n'a été atteinte qu'après un délai de 17 h et la biodisponibilité absolue a été de l'ordre de 57 p. 100. Enfin, l'étude de la liaison de la SMPD aux protéines plasmatiques du dromadaire a montré que la fixation variait de 47 à 72 p. 100 et qu'elle dépendait de la concentration du médicament. La constante de dissociation à l'équilibre (Kd) a été de 196 µg/ml et la capacité maximale de fixation a été de l'ordre de 335 µg/ml.

Mots clés : Dromadaire - *Camelus dromedarius* - Pharmacocinétique - Protéine sanguine - Maroc.

INTRODUCTION

Le dromadaire (*Camelus dromedarius*) est l'un des rares animaux domestiques ayant développé des particularités physiologiques lui permettant de vivre et de produire dans les zones arides. En effet, cet animal s'adapte à la déshydratation et aux apports alimentaires insuffisants par une économie importante dans le métabolisme hydrique et azoté (3). En Afrique du Nord, les effectifs camélins ont connu une baisse importante ces dernières années, due à une exploitation accrue et aux contraintes pathologiques et nutritionnelles. Au plan thérapeutique, les données pharmacocinétiques, chez le dromadaire, sont rarissimes, voire inexistantes pour certains antibactériens. Ainsi, l'utilisation des médicaments chez cette espèce se fait souvent sur la base de schémas posologiques établis chez les autres ruminants domestiques. Or, plusieurs études ont mis en évidence des différences pharmacocinétiques parfois marquées entre le

dromadaire et les autres espèces animales (10, 11, 16, 17). La présente étude a pour but d'étudier, chez le dromadaire, la pharmacocinétique d'un sulfamide, la sulfaméthoxyypyridazine, et de déterminer le degré de la fixation de cet agent aux protéines plasmatiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Étude pharmacocinétique

Animaux

L'expérimentation a porté sur quatre dromadaires (3 femelles vides et non allaitantes et 1 mâle) appartenant à l'Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II et logés au parc zoologique de Rabat, Maroc. Les animaux étaient cliniquement sains, âgés de 6 à 9 ans, et avaient un poids moyen de 350 kg. L'alimentation était composée essentiellement de paille et de foin de luzerne avec de l'eau à volonté.

Protocole expérimental

Les animaux ont été divisés en deux lots, A (2 animaux) et B (2 animaux). Les prélèvements de sang ont été effectués sur chaque animal et les plasmas ont été collectés et stockés pour servir à la préparation des standards. Le poids des animaux a été estimé selon la méthode du tour de poitrine (5), et le volume de la solution de sulfaméthoxyypyridazine (SMPD) (Sulfaméthox[®] 25 p. 100, Vétoquinol, France) à injecter a été calculé pour chaque animal. Les dromadaires du lot A ont reçu une dose de 50 mg de SMPD/kg de poids vif par voie intraveineuse, à l'aide d'un cathéter placé au niveau de la veine jugulaire droite, tandis que les animaux du lot B ont reçu une dose de 100 mg de SMPD/kg de poids vif par voie orale. Après une période de deux semaines, la SMPD a été administrée oralement à la dose de 100 mg/kg aux animaux du lot A et par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/kg aux animaux du lot B, selon un modèle croisé. Les prélèvements de sang ont été récoltés dans des tubes héparinés par ponction de la veine jugulaire gauche. Ils ont été réalisés à 5, 10, 15 et 30 min et à 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 26, 32, 48, 72 et 96 heures après l'injection intraveineuse et à 10, 20 et 30 min et à 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 26, 32, 48, 72 et 96 heures après l'administration

1. Département de Pharmacologie, Toxicologie et Biochimie, Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, BP 6202, Rabat-Instituts, Rabat, Maroc.

2. Département de Physiologie et Thérapeutique, Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, BP 6202, Rabat-Instituts, Rabat, Maroc.

Reçu le 25.1.1993, accepté le 1.2.1994.

orale. Les prélèvements ont été immédiatement centrifugés et les plasmas ont été récupérés et stockés à -20°C jusqu'à l'analyse.

Détermination du taux de fixation de la SMPD aux protéines plasmatiques

Elle a été réalisée selon la méthode de dialyse de SISO-DIA *et al.* (21). Cette technique utilise des tubes cellulose (16 mm de diamètre) imperméables aux protéines dont le poids moléculaire est supérieur à 12 000 (Sigma, St. Louis, MO 63178, USA). Des segments de 6 cm de longueur, dont l'extrémité inférieure a été ligaturée, ont été remplis de 3 ml de plasma issu de dromadaires non traités. Après fermeture de l'autre extrémité, ils ont été ensuite suspendus dans des tubes à vis (150 mm x 25 mm) renfermant 30 ml d'une solution tampon (pH = 7,4) à différentes concentrations du médicament. Les tubes ont été agités horizontalement à la température ambiante, jusqu'à l'équilibre, à l'aide d'un agitateur électrique. Ensuite, des prélèvements de 1 ml ont été récoltés au niveau du compartiment extérieur (solution tampon) et du compartiment intérieur (plasma), puis stockés séparément dans des tubes à essai jusqu'à la détermination de leur concentration en SMPD. La teneur en protéines des plasmas utilisés a été déterminée par réfractométrie et le taux de liaison de la SMPD a été calculé selon la méthode de DAVIS (9). La capacité maximale de fixation (CMF) et la constante de dissociation à l'équilibre (Kd) ont été déterminées, graphiquement, avec l'équation suivante (24) :

$$\frac{C \text{ liée}}{C \text{ libre}} = \frac{n \text{ Pt}}{Kd} - \frac{C \text{ liée}}{Kd}$$

C liée et C libre sont, respectivement, les concentrations liées et libres du médicament, n est le nombre de sites de fixation, Pt est la concentration en protéines plasmatiques (notamment en albumine) et Kd la constante de dissociation à l'équilibre. La représentation graphique du rapport C liée/C libre en fonction de C liée permet de déterminer $-1/Kd$ (pente de la droite) et nPt qui représente la constante maximale de fixation.

Méthode de dosage

La sulfaméthoxypridazine a été dosée par colorimétrie selon la méthode de BRATTON et MARSHALL (4). L'étalonnage de l'appareil a été réalisé par des gammes de différentes concentrations (0 à 40 $\mu\text{g/ml}$) préparées dans le plasma d'animaux non traités à l'aide d'une solution mère de SMPD standard (Sigma, St. Louis, MO 63178, USA).

L'analyse pharmacocinétique

Pour chaque série de données, les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés avec un micro-ordinateur (IBM) en utilisant un logiciel de pharmacocinétique (26). Le critère d'information d'Akaike (25) a été utilisé pour sélectionner le meilleur des modèles testés (bi-vs tricompartimental pour la voie intraveineuse, mono-vs bicompartimental pour la voie orale). La biodisponibilité systémique (F p. 100) a été évaluée par le rapport :

$$F \text{ (p. 100)} = \frac{\text{ASC}_{\text{orale}}(0-t^*)}{\text{ASC}_{\text{IV}}(0-t^*)} \times \frac{\text{Dose}_{\text{orale}}}{\text{Dose}_{\text{IV}}}$$

Où ASC représente l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques entre le temps zéro et le temps correspondant au dernier prélèvement (t^*).

Le temps moyen d'absorption (TMA) de la SMPD a été calculé par l'équation : $\text{TMA} = \text{TMR}_{\text{orale}} - \text{TMR}_{\text{IV}}$. Où $\text{TMR}_{\text{orale}}$ et TMR_{IV} représentent le temps moyen de résidence, respectivement après administrations orale et intraveineuse.

RÉSULTATS

Les concentrations plasmatiques moyennes de la SMPD en fonction du temps, après administrations intraveineuse (50 mg/kg) et orale (100 mg/kg), sont mentionnées dans le tableau I. Après injection intraveineuse, les concentrations de la SMPD diminuent progressivement pour atteindre des niveaux de $2,5 \pm 0,29 \mu\text{g/ml}$ à 48 h. Après administration orale, le médicament apparaît rapidement dans le plasma (10 min) et les concentrations augmentent progressivement pour atteindre un maximum de $40,9 \pm 6,74 \mu\text{g/ml}$ aux environs de $17,3 \pm 2,72 \text{ h}$. Ces concentrations diminuent par la suite pour atteindre des teneurs indétectables après 72 h.

Après injection intraveineuse, les courbes d'évolution des concentrations plasmatiques, en fonction du temps, sont du type biphasique avec une phase de distribution relativement rapide et une phase d'élimination lente. Par conséquent, la cinétique de la SMPD chez le dromadaire peut être décrite selon le modèle ouvert à deux compartiments. Les différents paramètres caractérisant cette cinétique sont résumés dans le tableau II. L'analyse de ces données montre que la SMPD se diffuse rapidement dans l'organisme [$t_{1/2}(\alpha) = 0,35 \pm 0,201 \text{ h}$]. Le volume de distribution du compartiment central [Vd(c)] et celui calculé par la méthode de l'aire [Vd(B)] ont des valeurs moyennes respectives de 0,193 et 0,497 l/kg. Par ailleurs, la SMPD s'élimine lentement puisque la demi-vie d'élimination [$t_{1/2}(\beta)$] est de $9,5 \pm 1,27 \text{ h}$, associée à une constante d'élimination et une clairance plasmatique totale (Cl) respectives de $0,195 \pm 0,051 \text{ h}^{-1}$ et $0,037 \pm 0,003 \text{ l/kg.h}$.

TABLEAU I Concentrations plasmatiques moyennes de la SMPD après administration intraveineuse (I.V.)^a et orale (V.O.)^b chez le dromadaire.

Temps (heure)	Concentrations plasmatiques de la SMPD (µg/ml) (Moyenne ± SD)	
	I.V	V.O
0,08	235,50 ± 40,12	-
0,16	184,37 ± 20,00	0,78 ± 1,57
0,25	159,22 ± 17,89	-
0,33	-	2,4 ± 2,88
0,50	135,72 ± 19,00	4,2 ± 2,31
1	117,92 ± 19,26	8,8 ± 2,69
2	96,07 ± 16,76	14,0 ± 3,21
4	73,90 ± 8,31	22,0 ± 2,42
6	59,22 ± 22,43	26,7 ± 3,66
8	49,22 ± 4,79	28,67 ± 5,28
10	38,45 ± 3,91	35,86 ± 3,28
24	14,10 ± 0,96	36,51 ± 17,11
26	11,67 ± 4,12	35,95 ± 5,17
32	9,52 ± 2,98	33,23 ± 8,45
48	2,56 ± 0,29	13,17 ± 2,17
72	-	3,32 ± 0,74
96	-	-

^a Dose = 50 mg/kg ; ^b Dose = 100 mg/kg.

L'équation bi-exponentielle, résultant des valeurs moyennes des paramètres, permettant de prévoir la concentration (C) de la SMPD en fonction du temps (t), est :

$$C = 17,26 e^{-2,670xt} + 96,87 e^{-0,073xt}$$

Les paramètres pharmacocinétiques, obtenus après administration orale sont résumés dans le tableau III. La demi-vie d'absorption [$t_{1/2}(K_a)$] est de $9,4 \pm 2,61$ h et le temps moyen d'absorption (TMA) est de $14,8 \pm 4,1$ h. Le calcul de la concentration maximale moyenne (Cmax) donne une valeur de $40,9 \pm 6,74$ µg/ml obtenue à $17,3 \pm 2,72$ h après l'administration du médicament. Les aires sous la courbe (ASC) ont été également calculées pour chaque animal et leur valeur moyenne est de $1\,470,9$ µg.h/ml. Par conséquent, la biodisponibilité (F), calculée en faisant le rapport des ASC, résultant de la voie orale et de la voie intraveineuse, est d'environ 57 p. 100 (tenant compte des doses utilisées dans les deux cas).

Les données sur la fixation de la SMPD aux protéines plasmatiques du dromadaire sont rapportées dans le tableau IV. Le pourcentage moyen de fixation de la SMPD aux protéines, mentionné dans la colonne 4, montre que le degré de la liaison semble varier en fonction de la concentration de ce composé puisqu'il est de 72 p. 100 à la concentration de 5 µg/ml et de 47 p. 100 à la concentration de 250 µg/ml. La représentation graphique du rapport C liée/C libre en fonction de C liée (fig. 1) a permis de déterminer une constante de dissociation (Kd) de 196 µg/ml et une capacité maximale de fixation (CMF) de 335 µg/ml.

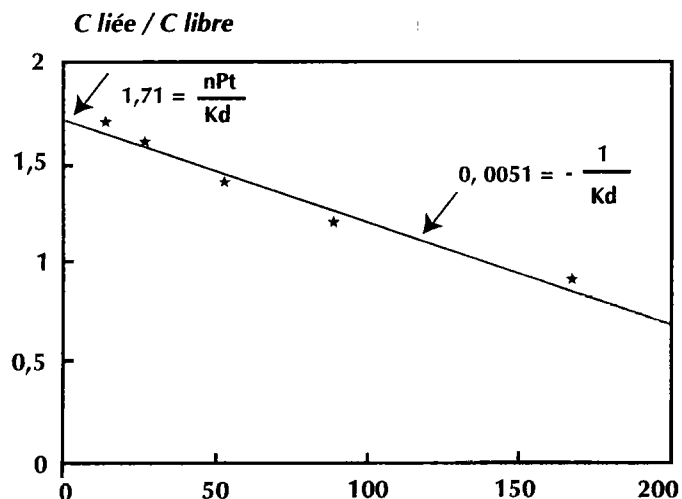


Figure 1 : Droite de régression du rapport de la concentration liée de la SMPD sur sa concentration libre (C liée/C libre) en fonction de la concentration liée du médicament (C liée) dans le plasma du dromadaire après dialyse.

Kd est la constante de dissociation à l'équilibre et nPt représente la capacité maximale de fixation (CMF). Dans ce cas, Kd et CMF ont des valeurs respectives de 196,08 µg/ml et 335,29 µg/ml.

DISCUSSION

Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles en matière de dosage des sulfamides. Les techniques chromatographiques ont l'avantage d'être plus spécifiques et très sensibles (7, 13, 19). Cependant, elles nécessitent des processus d'extraction souvent longs. Bien que la méthode de Bratton-Marshall utilisée ici soit relativement moins sensible, elle reste néanmoins la moins onéreuse et souvent la plus utilisée dans des études de pharmacocinétiques, surtout lorsqu'il s'agit de doser un seul sulfamide. Dans le cas de cette étude, les données analytiques, relatives à la validation de la méthode, montrent une assez bonne reproductibilité (coefficient de variation < 10 p. 100) et une très bonne linéarité (coefficient de corrélation d'environ 0,998) dans l'intervalle des concentrations en SMPD de 5 à 40 µg/ml.

Après injection intraveineuse, la cinétique de la SMPD chez le dromadaire est décrite selon un modèle ouvert à deux compartiments caractérisé par une phase de distribution rapide et une phase d'élimination relativement lente. Le volume de distribution de 0,47 l/kg suggère que ce médicament est beaucoup plus concentré dans le système vasculaire et les tissus richement vascularisés alors que sa diffusion dans d'autres tissus est limitée. L'étendue de cette distribution est du même ordre de grandeur que celle qui est rapportée chez la vache où le volume de distribution de la SMPD est de 0,56 l/kg (22). En revanche, il semble que cet antibiotique diffuse moins bien que la sulfadimidine qui, chez le dromadaire, a un volume de distribution de 0,73 l/kg (27). Par ailleurs, la demi-vie d'élimination [$t_{1/2}(\beta)$] de $9,5 \pm 1,27$ h, associée à un temps moyen de résidence (TMR) de $10,0 \pm 0,32$ h et à une clairance corporelle plasmatique totale (Cl) de $0,037 \pm 0,003$ l/kg.h, indique que la SMPD s'élimine

E.H. Abdennebi A. Bousfiha M. Ben Goumi M. Oukessou

TABLEAU II Paramètres pharmacocinétiques de la SMPD chez le dromadaire après injection intraveineuse à la dose de 50 mg/kg.

Paramètres	Animaux				Moyenne ± SD
	A	B	C	D	
A (µg/ml)	216,59	243,38	124,16	100,89	171,26 ± 69,34
α (h ⁻¹)	5,09	2,85	1,56	1,18	2,67 ± 1,76
$t_{1/2}(\alpha)$ (h)	0,136	0,240	0,443	0,587	0,351 ± 0,201
B(µg/ml)	86,65	86,43	96,22	118,18	96,87 ± 14,92
β (h ⁻¹)	0,061	0,073	0,079	0,081	0,073 ± 0,009
$t_{1/2}(\beta)$ (h)	11,34	9,46	8,81	8,51	9,53 ± 1,27
TMR (h)	9,69	10,46	9,99	9,97	10,03 ± 0,32
K_{12} (h ⁻¹)	3,445	1,862	0,746	0,445	1,623 ± 1,358
K_{21} (h ⁻¹)	1,498	0,801	0,727	0,674	0,925 ± 0,385
K_{10} (h ⁻¹)	0,207	0,261	0,169	0,142	0,195 ± 0,051
Vd(c) (l/kg)	0,165	0,151	0,227	0,228	0,193 ± 0,040
Vd(β) (l/kg)	0,560	0,539	0,489	0,399	0,497 ± 0,072
Vss (l/kg)	0,544	0,503	0,459	0,379	0,471 ± 0,070
Cl _r (l/kg.h)	0,035	0,041	0,038	0,032	0,037 ± 0,003
ASC (µg.h/ml)	1 213,0	1 175,2	1 276,8	1 509,4	1 293,6 ± 149,8

A et B : constantes. α et β : exposants. $t_{1/2}(\alpha)$ et $t_{1/2}(\beta)$: temps de demi-vie de distribution et d'élimination. K_{12} et K_{21} : constantes de transfert entre le compartiment central et périphérique. K_{10} : constante d'élimination à partir du compartiment central. Vd(c) : volume de distribution du compartiment central. Vd(β) et Vss : volume de distribution calculé par aire et celui obtenu à l'équilibre. Cl_r : clairance corporelle totale. ASC : aire sous la courbe. TMR : temps moyen de résidence.

TABLEAU III Paramètres pharmacocinétiques de la SMPD chez le dromadaire après administration orale à la dose de 100 mg/kg.

Paramètres	Animaux				Moyenne ± SD
	A	B	C	D	
Ka (h ⁻¹)	0,098	0,093	0,064	0,055	0,078 ± 0,021
$t_{1/2}(Ka)$ (h)	7,02	7,46	10,7	12,5	9,41 ± 2,61
K_{10} (h ⁻¹)	0,019	0,049	0,061	0,055	0,046 ± 0,019
$t_{1/2}(K_{10})$ (h)	36,83	14,10	11,35	12,59	18,72 ± 12,12
Cmax (µg/ml)	50,92	36,01	38,30	38,60	40,96 ± 6,74
Tmax (h)	20,75	14,55	15,87	18,09	17,31 ± 2,72
ASC(µg.h/ml)	1 309,9	1 381,9	1 528,6	1 663,1	1 470,9 ± 157,2
F (p.100)	53,9	58,8	59,7	55,1	56,9 ± 2,8
TMA (h)	8,9	15,5	16,8	18,1	14,8 ± 4,1
TMR (h)	18,6	25,9	26,8	28,1	24,9 ± 4,2

Ka : constante de premier ordre d'absorption. $t_{1/2}(Ka)$: demi-vie d'absorption. K_{10} et $t_{1/2}(K_{10})$: constante d'élimination et le temps de demi-vie d'élimination. Cmax : concentration maximale. Tmax : temps d'obtention de Cmax. ASC : aire sous la courbe. F(p.100) : biodisponibilité. TMA et TMR : temps moyen d'absorption et de résidence.

TABLEAU IV Liaison de la SMPD aux protéines plasmatiques du dromadaire^a.

SMPD (µg/ml)	Plasma (µg/ml)	Tampon (µg/ml)	P. 100 liée	C.libre (µg/ml)	C.liée (µg/ml)	C.liée/C.libre
5	9,8 ± 1,04	2,9 ± 0,28	72 ± 0,10	2,7 ± 0,26	7,1 ± 0,78	2,6 ± 0,02
10	18,5 ± 1,52	7,1 ± 0,20	63,0 ± 4,08	6,7 ± 0,19	11,7 ± 1,71	1,7 ± 0,30
20	39,6 ± 0,33	15,8 ± 0,20	61,9 ± 0,21	14,9 ± 0,19	24,6 ± 0,13	1,6 ± 0,01
50	88,0 ± 3,8	39,1 ± 1,69	57,6 ± 0,03	37,1 ± 1,60	50,9 ± 2,22	1,4 ± 0,00
100	162,7	78,0	54,2	74,2	88,5	1,2
250	348,9 ± 10,0	192,6 ± 18,1	47,3 ± 6,4	182,7 ± 17,2	166,1 ± 27,2	0,9 ± 0,2

^a n = 2 sauf pour la concentration de 100 µg/ml.

La colonne 1 indique la concentration de la SMPD dans le tampon avant la dialyse. Les colonnes 2 et 3 représentent, respectivement, les concentrations moyennes (± SD) du médicament dosées dans le plasma et le tampon après dialyse. Le pourcentage moyen de fixation de la SMPD aux protéines est mentionné dans la colonne 4. Les colonnes 5, 6 et 7 indiquent, respectivement, les valeurs moyennes des concentrations libres, concentrations liées et du rapport C. liée/C. libre de la SMPD.

d'une façon lente. Des valeurs similaires ont été rapportées, chez la même espèce, pour la sulfadimidine qui a une demi-vie et une clairance corporelle respectivement de 11,2 h et 0,04 l/kg (27). A la dose utilisée (50 mg/kg), la concentration minimale inhibitrice acceptée pour cet antibactérien (50 µg/ml) est maintenue pour une durée d'environ 8 h.

L'étude concernant l'administration orale de la SMPD montre que malgré l'apparition précoce de ce médicament dans l'organisme, son absorption n'est que partielle ($F = 56,9 \pm 2,8$ p. 100). Par ailleurs, la demi-vie d'absorption [$t_{1/2}(K_a)$] et le temps moyen d'absorption (TMA), qui sont respectivement de $9,4 \pm 2,61$ h et $14,8 \pm 4,1$ h, indiquent que le processus d'absorption de la SMPD au niveau gastro-intestinal se fait lentement. A la dose utilisée, la concentration maximale (C_{max}) est de $40,9 \pm 6,74$ µg/ml et correspond au temps (T_{max}) de $17,3 \pm 2,72$ h. Le temps d'occurrence de C_{max} de la SMPD, après administration orale, varie d'une espèce à l'autre en relation avec des différences anatomiques et physiologiques de leur tube digestif. En effet, ce temps est de 5 h chez l'homme (23), de 9 h chez le chien (20) et la volaille (1), et entre 12 à 18 h chez la vache (22).

L'utilisation de la dose orale de 100 mg/kg de SMPD chez le dromadaire entraîne des concentrations plasmatiques qui sont généralement inférieures à la concentration thérapeutique de 50 µg/ml, admise pour les sulfamides. Toutefois, la simulation de posologies, faite par ordinateur, montre que ce niveau thérapeutique pourrait être maintenu à partir de la seconde administration de la même dose à 24 h d'intervalle. En pratique vétérinaire, on peut recommander chez le dromadaire l'administration d'une première dose orale de 100 mg/kg suivie de doses de 50 mg/kg toutes les 24 h.

L'étude de la liaison protéique montre que la SMPD a une affinité pour les protéines plasmatiques de l'espèce étudiée. En effet, le degré de liaison varie de 47 à 72 p. 100 associé à une constante de dissociation (K_d) et à une capacité maximale de fixation d'environ 196 µg/ml et 330 µg/ml. De plus, il s'est avéré que cette liaison est dépendante de la concentration. A l'exception de la volaille où seulement 25 p. 100 de la SMPD est sous forme liée (1), le taux de liaison de ce composé aux protéines plasmatiques du dromadaire est pratiquement similaire aux taux rapportés, pour le même médicament, chez les autres espèces. A titre d'exemple, chez l'homme et chez le chien, la SMPD est liée aux protéines plasmatiques à des degrés de 60 à 75 p. 100 (15,20). Étant donné que seule la fraction libre du médicament est biologiquement active et capable de diffuser dans l'organisme, le taux de liaison d'un xénobiotique aux protéines influence sa distribution tissulaire, son élimination et interfère avec son activité biologique (2,14,18). Toutefois, le phénomène de fixation n'est pris en considération que lorsqu'il dépasse 70-80 p. 100 (8). Par conséquent, on peut dire que la liaison de la SMPD aux protéines plasmatiques du dromadaire est relativement modérée. Enfin, rappelons que cette étude a été effectuée sur des

animaux cliniquement sains et dans des conditions climatiques et nutritionnelles normales. En cas d'insuffisance protéique ou de certains états pathologiques, la concentration des protéines plasmatiques peut être modifiée et, par conséquent, la fraction libre du médicament peut être augmentée. A ce sujet, des études ont montré que la protéinémie du dromadaire varie selon la saison et la disponibilité en eau. En effet, ce paramètre diminue lors de la saison sèche où les apports alimentaires sont insuffisants (6, 12) et augmente en cas de privation d'eau (3).

CONCLUSION

Chez le dromadaire, le comportement pharmacocinétique de la sulfaméthoxy-pyridazine est, d'une façon générale, similaire à celui rapporté chez les autres espèces, notamment chez les bovins. Cet antibactérien se lie aux protéines plasmatiques du dromadaire à des pourcentages allant de 47 à 72 p. 100 et cette fixation dépend de la concentration du médicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAJWA (R.S.), SINGH (J.). Studies on the levels of sulphadimethoxine and sulphamethoxy-pyridazine in blood of poultry. *Indian J. Anim. Sci.*, 1977, **47**: 549-553.
2. BARZA (M.), SAMUELSON (T.), WEINSTEIN (L.). Penetration of antibiotics into fibrin loci *in vivo*. II. Comparison of nine antibiotics: effect of dose and degree of protein binding. *J. infect. Dis.* 1974, **129**: 66-72.
3. BEN GOUMI (M.). Biochimie clinique du dromadaire et mécanismes de son adaptation à la déshydratation. Thèse Doct. ès Sciences Agronomiques, Rabat, I.A.V. Hassan II, 1992. 184 p.
4. BRATTON (A.C.), MARSHALL (E.K.). A new coupling component for sulfanilamide determination. *J. Biol. Chem.*, 1939, **128**: 537-550.
5. BUCCI (T.J.), SOLIMAN (A.M.), BOTROS (B.A.M.), KERKOR (M.E.). Abdominal circumference at the hump as an index of body weight in dromedary camels. *Indian vet. J.*, 1984, **61**: 26-30.
6. CHARTIER (C.), CHARTIER (F.), LEPERS (J.P.), PESCE (J.L.). Étude préliminaire de quelques paramètres sanguins usuels du dromadaire mauritanien (*Camelus dromedarius*). *Revue Elev. Méd. Vét. Pays Trop.*, 1986, **39** (3-4): 395-401.
7. COBB (P.H.), HILL (G.T.). High performance liquid chromatography of some sulphonamides. *J. Chromat.*, 1976, **123**: 444-447.
8. CRAIG (W.A.), KUNIN (C.M.). Significance of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents. *Ann. Rev. Med.*, 1976, **27**: 287-300.
9. DAVIS (B.D.). The binding of sulfonamide drugs by plasma proteins. A factor in determining the distribution of drugs in the body. *J. clin. Invest.*, 1943, **22**: 753-762.
10. EL-GENDI (A.Y.I.), EL-SAYED (M.G.A.), ATEF (M.), ZAKI (H.A.). Pharmacokinetic interpretation of some antibiotics in camels. *Archs. int. Pharmacodyn.*, 1983, **261**: 186-195.
11. ELSHEIKH (H.A.), ALI (B.H.), HOMEIDA (A.M.), HASSAN (T.), HAPKE (H.J.). Pharmacokinetics of antipyrine and sulphadimidine in camels, sheep and goats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1991, **4**: 269-275.
12. GHOSAL (A.K.), APANNA (T.C.), DWARAKNATH (P.K.). Studies on the seasonal variation in the blood constituents of Indian camel (*Camelus dromedarius*). *Indian J. Anim. Sci.*, 1973, **43**: 642-644.

13. JENNINGS (E.C.), LANDRGRAF (W.C.). Multiple sulfa compounds: high-pressure liquid chromatographic assay and mobile phase correlation. *J. Pharm. Sci.*, 1977, **66**: 1784-1786.
14. KUNIN (C.M.), CRAIG (W.A.), KORNGUTH (M.), MONSON (R.). Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1973, **226**: 214-224.
15. NEWBOULD (B.B.). Long-acting sulphonamides and protein-binding. *The Lancet*, 1960, **4**: 887-891.
16. OUKESSOU (M.), HOSSAINI (J.), ZINEFILALI (R.), TOUTAIN (P.L.). Comparative benzylpenicillin pharmacokinetics in the dromedary *Camelus dromedarius* and sheep. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 1990, **13**: 298-303.
17. OUKESSOU (M.), TOUTAIN (P.L.), GALTIER (P.), ALVINERIE (M.). Étude pharmacocinétique comparée du triclabendazole chez le mouton et le dromadaire. *Revue Élev. Méd. Vét. Pays Trop.*, 1991, **44**: 447-452.
18. PETERSON (L.R.), SCHIERL (E.A.), HALL (W.H.). Effect of protein concentration and binding on antibiotic assays. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1975, **7**: 540-542.
19. SHARMA (J.P.), PERKINS (E.G.), BEVILL (R.F.). High-pressure liquid chromatographic separation, identification and determination of sulfa drugs and their metabolites in urine. *J. Pharm. Sci.*, 1976, **65**: 1606-1608.
20. SINGH (J.), BAJWA (R.S.). Blood levels, renal excretion and clearance of sulphaphenazole and sulphamethoxyypyridazine in dogs. *Indian J. anim. Sci.*, 1975, **45**: 676-682.
21. SISODIA (C.S.), MILLER (G.E.), STOWE (C.M.). Protein binding of sulfonamides and quinine in bovine milk and plasma. *Indian Vet. J.*, 1965, **42**: 7-16.
22. STOWE (C.M.), HAMMOND (P.B.), ARONSON (A.L.), KREIWLDT (F.H.). A survey of some of the pharmacological properties of four sulfonamides in dairy cattle. *Cornell Vet.*, 1957, **47**: 469-479.
23. WEINSTEIN (L.). Chemotherapy of microbial diseases : sulfonamides. In : GOODMAN (L.S.), GILMAN (A.), Ed. The pharmacological basis of therapeutics. 3rd ed. USA, Mcmillan, 1965. p. 1156-1158.
24. WILKINSON (G.R.). Plasma and tissue binding: Considerations in drug disposition. *Drug Metab. Rev.*, 1983, **14**: 427-465.
25. YAMAOKA (K.), NAKAGAWA (T.), UNO (T.). Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1978, **6**: 165-175.
26. YAMAOKA (K.), TANIGARAWA (Y.), NAKAGAWA (T.), UNO (T.). A pharmacokinetics analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharm.*, 1981, **4**: 879-885.
27. YOUNAN (W.), NOUWS (J.F.M.), HOMEID (A.M.), VREE (T.B.), DEGEN (M.). Pharmacokinetics and metabolism of sulphadimidine in the camel. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 1989, **12**: 372-329.

ABDENNEBI (E.H.), BOUSFIHA (A.), BEN GOUMI (M.), OUKES-SOU (M.). Pharmacokinetics of sulfamethoxyypyridazine and its binding to plasma proteins in the camel (*Camelus dromedarius*). *Revue Élev. Méd. vét. Pays trop.*, 1994, **47** (1) : 97-102

The pharmacokinetics of sulfamethoxyypyridazine (SMPD) were investigated in the camel after intravenous and oral administration. After intravenous injection, the plasma concentration of the drug followed the kinetics of a two-compartment model. The steady-state volume of distribution (Vss) of 0.47 l/kg suggested that sulfamethoxyypyridazine was mostly distributed within the vascular compartment and the strongly vascularized tissues. The elimination from the body was rather slow, with a biological half-life $[t_{1/2}(\beta)]$ and a total plasma clearance of about 9.5 h and 0.037 l/kg.h, respectively. Oral treatment showed that the maximum plasma concentration was reached 17 hours post drug administration and that the bioavailability ranged around 57 %. Study of the plasma protein binding showed that the percentage of SMPD binding to plasma proteins varied from 47 to 72 % and seemed to be concentration-dependent. The total binding capacity and the dissociation constant at equilibrium were 196 µg/ml and 335 µg/ml, respectively.

Key words : Dromedary - *Camelus dromedarius* - Pharmacokinetics - Blood protein - Morocco.

ABDENNEBI (E.H.), BOUSFIHA (A.), BEN GOUMI (M.), OUKES-SOU (M.). Estudio de la farmacocinética y de la conexión a las proteínas plasmáticas de la sulfametoxipiridazina en el dromedario (*Camelus dromedarius*). *Revue Élev. Méd. vét. Pays trop.*, 1994, **47** (1) : 97-102

La farmacocinética de la sulfametoxipiridazina (SMPD) administrada oralmente o intravenosa fue investigada en el dromedario. Los resultados obtenidos después de la inyección intravenosa demuestran que la cinética de este antibiótico corresponde al modelo de dos compartimientos. El volumen de distribución (Vss) aproximadamente de 0,47 l/kg sugiere que la SMPD está principalmente distribuida en el compartimiento vascular y en los tejidos bien vascularizados. La media vida de eliminación $[t_{1/2}(\beta)]$ y la eliminación corporal total son respectivamente de 9,5 horas y de 0,037 l/kg horas. La concentración máxima del producto fue obtenida 17 horas después de la administración oral y la biodisponibilidad absoluta fue de 57 p. 100. Al fin, la conexión de este antibiótico a las proteínas plasmáticas del dromedario es de 47 a 72 p. 100 y parece depender de la concentración del medicamento. Fue de 196 µg/ml la constante de disociación al equilibrio (Kd) y de unos 335 µg/ml la capacidad máxima de fijación.

Palabras clave : Dromedario - *Camelus dromedarius* - Farmacocinética - Proteína sanguínea - Marruecos.