



**ROYAUME DU MAROC**

---

**INSTITUT AGRONOMIQUE ET VETERINAIRE HASSAN II**  
**RABAT**

---

THESE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT VETERINAIRE

---

◆

**ETUDE DE LA PHARMACOCINETIQUE  
DE L'AMOXICILLINE CHEZ LE DROMADAIRE**  
*(Camelus dromedarius)*

---

◆

**Présentée et soutenue publiquement par :**

**Mr : Youssef LAFOU**

**Devant le jury composé de:**

<b>Président : Pr. M. OUKESSOU</b>	<b>(I.A.V. HASSAN II)</b>
<b>Rapporteur : Pr. M. BENGOUMI</b>	<b>(I.A.V. HASSAN II)</b>
<b>Rapporteur : Pr. A. EL HRAIKI</b>	<b>(I.A.V. HASSAN II)</b>
<b>Examineur : Pr. M. R. ACHAABAN</b>	<b>(I.A.V. HASSAN II)</b>
<b>Examineur : Dr. K. ID SIDI YAHIA</b>	<b>(L.N.C.M.V. Rabat)</b>

**- Septembre 2007 -**

---

**Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II B.P. 6202. Rabat- Instituts, 10101 Rabat**  
**Tél. : (037) 77 17 58 / 59 / 45 ou 77 07 92 Fax : (037) 77 81 35 ou 77 58 38**  
**Site web: www.iav.ac.ma**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



## *Je dédie ce modeste travail :*

### *❖ A mon père et ma mère*

Les êtres qui me sont les plus chers au monde, qui m'ont toujours encouragé avec une inéluctable patience pendant mes longues études, en témoignage de mon affection et en reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour moi. Aucune dédicace ne saurait, cependant, exprimer ma gratitude, mon amour et mon dévouement à mes parents.

### *❖ A mon oncle Ali*

Vous trouviez ici le témoignage de mes sentiments de respect en reconnaissance pour votre soutien dont vous m'avez comblé.

### *❖ A mes grands-parents*

Que dieu vous glorifiez et vous prête santé.

### *❖ A mon unique frère Hssain*

Que ce travail soit pour toi un humble gage de mon amour éternel et de respect. Je te souhaite une vie pleine de santé, de réussite et de bonheur.

### *❖ A mes sœurs Latifa, Merriem, Hajar et Samira.*

Que nulle expression ne peut vous avouer mes sincères gratitudes pour vos sacrifices déployés en ma faveur.

### *❖ A Toute ma famille paternelle et maternelle.*

Qu'elles trouvent dans ce travail l'expression de mon amour familial.

### *❖ A mes amis : Abdellah, Abdsamad, Khalid, Nail et Youssef.*

Pour les bons moments qu'on a passé ensemble. Je vous remercie sincèrement pour tout ce que vous m'avez apporté et appris. Que Dieu vous garde et vous comble de joie.

### *❖ A tous qui me sont chers.*

## REMERCIEMENTS

*A l'issue de ce travail, je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mes encadrants le Pr. Aziz EL HRAIKI et le Pr. Mohammed BENGOUMI du département de Pharmacie, Toxicologie et Biochimie de l'IAV Hassan II, qui ont bien voulu m'encadrer, trouvent ici l'expression de ma vive reconnaissance pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, pour leur disponibilité et pour les conseils judicieux qu'ils m'ont toujours prodigués.*

*Monsieur le Pr. Mohammed Oukessou du département de physiologie de l'IAV Hassan II, pour son aide précieuse et ses conseils judicieux. Je tiens, aussi, à saluer son dévouement professionnel, son abnégation, sa patience et rare sens de l'humanité. Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Nous vous prions de trouver dans ce modeste travail l'expression de notre profond respect.*

*Mes remerciements s'adressent à Monsieur le Pr. Rachid ACHAABAN du département d'anatomie comparée de l'IAV Hassan II, pour avoir bien voulu accepter de siéger dans le jury.*

*Mes remerciements s'adressent aussi à madame le Dr. Khadija ID SIDI YAHIA, Directeur au L.N.C.M.V., pour son accueil au laboratoire et pour sa précieuse collaboration. Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Nous vous prions de trouver dans ce modeste travail l'expression de notre profond respect.*

*Monsieur Hmad et ces enfants, propriétaire des dromadaires à Ourzazat, m'a permis d'avoir le nombre désiré de dromadaires pour effectuer l'expérimentation. Je lui exprime ma profonde gratitude et mes hommages respectueux.*

*Je remercie vivement aussi Monsieur Abdelatif MAROUANE, Technicien au Département de Production animale pour les efforts déployés et l'intérêt porté au présent travail.*

*Je remercie vivement Madame Nadia ZIAT, Chef de la section bactériologie au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments Vétérinaires, pour son aide direct à la réalisation des analyses de mes échantillons.*

*Je remercie aussi vivement Madame le Dr. Rachida LARAJE, Chef de la section chimie au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments Vétérinaires, pour son appui à la réalisation des analyses de mes échantillons.*

*Mes vifs remerciements vont également à Monsieur Ahmed et aux dames Hafida, Jamaa et Khadija du département de Pharmacie, Toxicologie et Biochimie pour leur aide et l'encouragement qui m'ont apporté à la réalisation de ce travail.*

*Mes remerciements s'adressent aussi aux Messieurs Said et Ablouh mes accompagnés et conseillés durant toutes les étapes d'analyse de mes échantillons. Nous vous prions de trouver dans ce modeste travail l'expression de notre profonde reconnaissance de votre précieuse collaboration.*

*Mes remerciements les plus sincères vont également à l'ensemble du corps enseignant de l'institut agronomique et vétérinaire Hassan II, et plus particulièrement, ceux de la filière de la médecine vétérinaire pour la qualité de la formation qui nous ont offerte et pour leur disponibilité à tout moment au cours des six années d'étude.*

*Je remercie enfin tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont aidé à mener à bien ce travail.*



## RESUME

Ce travail a pour but l'étude de la pharmacocinétique de l'amoxicilline sodique chez le dromadaire (*Camelus dromedarius*) après administration par voie intramusculaire (IM) et intraveineuse (IV) à la dose de 15 mg/kg de PV.

L'étude a été menée sur six dromadaires mâles adultes et cliniquement sains dans la région d'Ouarzazate. Des prélèvements de sang sur tubes héparinés ont été réalisés aux temps : 5 et 10 min pour la voie IM et 2 et 6 pour la voie IV, et 15, 30, 45 min et 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48 h pour les deux voies après l'injection. Le dosage a été effectué par la méthode microbiologique utilisant *Sarcina lutea* (ATCC 9341) comme germe test.

Les résultats obtenus ont montré que les données pharmacocinétiques sont mieux décrites selon un modèle monocompartimental avec une constante d'absorption pour l'administration IM et selon un modèle bicompartimental pour IV.

L'amoxicilline a été faiblement absorbée par voie IM avec une biodisponibilité absolue de 27 à 54%, mais la vitesse d'absorption a été rapide ( $T_{1/2 ka} = 0,77h$ ).

La concentration plasmatique maximale a été de  $C_{max} = 3,24 \mu g/ml$  atteint au bout de  $T_{max} = 1,65 h$ . L'élimination du médicament est très rapide ( $T_{1/2 el} = 3,00 h$ ).

La cinétique de l'amoxicilline par voie IV est caractérisée par une distribution ( $t_{1/2 \alpha} = 0,072 h$ ) et une élimination très rapides ( $t_{1/2 \beta} = 1,21 h$ ). La distribution du médicament est très large ( $V_{ss} = 2,26 l/kg$ ).

L'amoxicilline sodique a permis le maintien des concentrations plasmatiques thérapeutiques pendant 6 h en IM et 4 h en IV.

Une dose de 15 mg/kg de P.V. d'amoxicilline sodique administrée plusieurs fois par jour peut être efficace contre les infections à germes sensibles à l'amoxicilline notamment la salmonellose, la pasteurellose et les maladies respiratoires dues aux streptocoques.

**Mots clés :** Amoxicilline sodique, dromadaire, pharmacocinétique, IV, IM.



ABSTRACT

The objective of this work is to study the pharmacokinetics of the sodic amoxicillin in camel (*Camelus dromedarius*) after administration by intramuscular routes (IM) and intravenous (IV) at the dosage of 15 mg/kg B.W.

The study was undertaken on six adult and clinically healthy male camels in Ouarzazate region. Blood samples were collected in heparinized tubes at times: 5 and 10 min for IM; 2 and 6 for IV; and 15, 30, 45 min and 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48 H for the two routes after the injection. Dosing was carried out by the microbiological method using *Sarcina lutea* (ATCC 9341) as testing germ.

The results obtained showed that the pharmacokinetic data are better described by a monocompartmental model with a constant of absorption for IM administration and bicompartamental for model IV.

The amoxicillin was slightly absorbed by IM with an absolute biodisponibility from 27 to 54%, but, the rate of absorption was high ( $T_{1/2 ka} = 0,77h$ ;  $T_{max} = 1,65h$ ). The average maximum plasmatic concentration was about  $C_{max} = 3,24 \mu g/ml$ . The elimination of the drug is very fast ( $T_{1/2el} = 3,00 h$ ).

The kinetics of the amoxicillin by IV is characterized by a very fast distribution ( $t_{1/2 \alpha} = 0,072 h$ ) and elimination ( $t_{1/2 \beta} = 1,21 h$ ). The distribution of the drug is very wide ( $V_{ss} = 2,26 l/kg$ ).

The amoxicillin solution allowed keeping the therapeutic plasmatic concentrations during 6 h in IM and 4 h in IV.

A dosage of 15 mg/kg of sodic amoxicillin given several times per day can be effective against infections with sensitive bacteria to the amoxicillin, such as the salmonella, pasteurella and the respiratory illnesses caused by the streptococcus bacteria.

**Key words:** Amoxicillin sodic, camel, Pharmacokinetic, IV, IM.



**SOMMAIRE**

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	IX
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	X
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	XI
<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>Première partie : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	3
<b>1. NOTIONS GENERALES SUR LE DROMADAIRE</b> .....	4
1.1. Définition et classification .....	4
1.2. Rôles socio-économiques.....	4
1.3. Races et types au Maroc .....	5
1.4. Distribution géographique et effectif .....	6
1.5. Particularités anatomophysiologiques .....	7
a)- Particularités anatomiques .....	7
b)-Particularités physiologiques .....	8
1.6. Elevage .....	11
a)-L'alimentation.....	11
b)- Reproduction.....	12
1.7. Dominantes pathologiques du dromadaire.....	13
a)- les maladies parasitaires du dromadaire.....	14
b)- les maladies infectieuses du dromadaire.....	15
<b>2. NOTION DE PHARMACOCINETIQUE</b> .....	18
2.1. Notion de compartiment.....	19
2.2. Modèle ouvert à deux compartiments.....	19
2.2.1. L'absorption des antibiotiques .....	22
2.2.2. Distribution des antibiotiques.....	26
2.2.3. Elimination des antibiotiques .....	28
2.3. Modèle ouvert à trois compartiments.....	30
<b>3. PHARMACOCINETIQUE DE CERTAINS ANTIMICROBIENS CHEZ LE DROMADAIRE</b> .....	32
3.1. Sulfamides .....	32
3.2. Gentamicine.....	33

3.3. Tylosine .....	34
3.4. Oxytétracycline .....	34
3.5. Florfénicol .....	35
<b>4. ETUDE GENERALE DES PENICILLINES .....</b>	<b>37</b>
4.1. Généralités sur la famille des pénicillines.....	37
4.2 Structure chimique .....	39
4.3 Caractères physico-chimiques.....	39
4.4. Pharmacocinétique des pénicillines .....	40
a) <i>Absorption</i> .....	40
b) <i>Distribution</i> .....	42
c) <i>Elimination</i> .....	42
4.5. Mécanisme et spectre antibactérien.....	43
4.6. Les associations avec les pénicillines.....	45
4.7. Indications .....	46
<input type="checkbox"/> La pénicilline G.....	46
<input type="checkbox"/> La pénicilline V.....	47
<input type="checkbox"/> Pénicillines résistantes aux pénicillinases.....	47
<input type="checkbox"/> Les aminopénicillines .....	47
<input type="checkbox"/> Pénicillines anti-Pseudomonas.....	48
4.8. Résistance .....	48
a) <i>Imperméabilisation</i> .....	49
b) <i>Altération des PBP</i> .....	49
c) <i>Bêta-lactamases</i> .....	49
4.9. Les contre-indications .....	51
4.10. Effets indésirables .....	51
4.11. Résidus .....	52
<b>5. ETUDE SPECIALE DE L'AMOXICILLINE .....</b>	<b>54</b>
5.1. Définition.....	54
5.2. Propriétés physico-chimiques .....	54
5.3. Mécanisme et spectre antibactérien.....	55
5.4. Résistance à l'amoxicilline.....	61
5.5. Pharmacocinétique de l'amoxicilline .....	62
5.5.1 <i>Chez le dromadaire</i> .....	62
5.5.2 <i>La pharmacocinétique de l'amoxicilline chez les autres espèces</i> .....	63

5.6. Toxicité et effets secondaires .....	67
5.7. Usage thérapeutique .....	68
5.8. Contre indication et interaction médicamenteuses.....	70
5.9. Résidus .....	71
5.10. Formes pharmaceutiques.....	71
5.11. Associations.....	72
<b>Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>73</b>
<b>MATERIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>75</b>
I. Lieu et caractéristiques des animaux utilisés lors de l'expérimentation.....	76
II. Protocole expérimental .....	77
1. Matériel utilisé dans l'expérimentation.....	77
2. Produit utilisé .....	77
3. Administration et prélèvements .....	78
III. Technique analytique .....	81
3.1. Matériel et produits .....	81
3.2. Mode opératoire .....	82
IV. Analyse pharmacocinétique .....	84
<b>RESULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>85</b>
1.2. Linéarité .....	86
1.3. Limite de détection .....	87
1.4. Précision.....	87
<i>1. Méthode du dosage.....</i>	<i>95</i>
<i>2. Cinétique de l'amoxicilline .....</i>	<i>96</i>
<i>3. Activité antibactérienne de l'amoxicilline.....</i>	<i>98</i>
<b>CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>101</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>102</b>
<b>WEBIOGRAPHIE .....</b>	<b>112</b>

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1 :</b> Durée de gestation _____	13
<b>Tableau 2 :</b> Les principales maladies infectieuses décrites chez le dromadaire _____	16
<b>Tableau 3 :</b> Paramètres pharmacocinétiques de la sulfadiazine après son administration à la dose de 100mg/kg par voie intraveineuse et par voie orale chez le dromadaire (Kumar et al., 1998). _____	32
<b>Tableau 4 :</b> Paramètres pharmacocinétiques de la gentamicine chez le dromadaire (Wasfi et al., 1992). _____	33
<b>Tableau 5 :</b> Paramètres pharmacocinétiques de la tylosine sous forme de tartrate par voie intraveineuse 10 mg/kg chez le dromadaire (Ziv et al., 1994). _____	34
<b>Tableau 6 :</b> Paramètres pharmacocinétiques de l' Oxytetracycline chez le dromadaire (Oukessou et al., 1992). _____	35
<b>Tableau 7 :</b> les paramètres pharmacocinétiques du florfénicol chez le dromadaire. _____	36
<b>Tableau 8 :</b> Différentes classes des pénicillines (Abdennebi, 2006) _____	38
<b>Tableau 9 :</b> limites maximales résiduelles (L.M.R) des pénicillines (EMEA ; 1999) _____	53
<b>Tableau 10 :</b> Classement des bactéries sensibles à l'amoxicilline selon la CMI (Yeoman, 1977) _____	59
<b>Tableau 11 :</b> Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline chez le dromadaire _____	63
<b>Tableau 12 :</b> Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline chez les différentes espèces domestiques _____	66
<b>Tableau 13 :</b> Activité de l'amoxicilline in vitro vis-à-vis des germes pathogènes chez le dromadaire (Yeoman, 1977) _____	69
<b>Tableau 14 :</b> Efficacité clinique de l'amoxicilline chez les animaux domestiques (Yeoman, 1977) _____	70
<b>Tableau 15 :</b> Quelques caractéristiques des dromadaires de l'expérience _____	77
<b>Tableau 16 :</b> Calendrier des prélèvements sanguins pour l'administration I.V _____	79
<b>Tableau 17 :</b> Calendrier des prélèvements sanguins pour l'administration I.M _____	80
<b>Tableau 18 :</b> Paramètres de validation de la technique analytique _____	87
<b>Tableau 19 :</b> Concentrations plasmatiques individuelles et moyennes de l'amoxicilline (µg/ml) après administration par voie IM chez le dromadaire _____	89
<b>Tableau 20 :</b> Concentrations plasmatiques individuelles et moyennes de l'amoxicilline (µg/ml) après administration par voie IV chez le dromadaire. _____	88
<b>Tableau 21 :</b> Paramètres pharmacocinétiques ajustés après administration de l'amoxicilline sodique par voie IM chez six dromadaires _____	93
<b>Tableau 22 :</b> Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline après administration par voie IV chez six dromadaires. _____	94
<b>Tableau 23 :</b> Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline sodique chez différentes espèces animales. _____	98
<b>Tableau 24 :</b> Activité de l'amoxicilline in vitro vis-à-vis des germes pathogènes chez les bovins..... _____	99

**LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1</b> : Distribution géographique du dromadaire dans le monde.....	6
<b>Figure 2</b> : Anatomie des estomacs de ruminant et de camélidé (d'après Lechner-Doll et al., 1991).....	8
<b>Figure 3</b> : Dromadaire après 10 jours de déshydratation (Photo M. Bengoumi, 2000) ...	10
<b>Figure 4</b> : Urine de dromadaire déshydraté (Photo M. Bengoumi, 2000) .....	10
<b>Figure 5</b> : cycle de l'Haemoncose.....	14
<b>Figure 6</b> : Schéma des différentes étapes que subit le médicament dans l'organisme (Abdennebi ; 2006).....	18
<b>Figure 7</b> : Schéma illustre un modèle ouvert à deux compartiments. ....	20
<b>Figure 8</b> : Exemples de courbes cinétiques, modèle à deux compartiments, après injection intraveineuse (I) et extravasculaire (II) d'un médicament (D'après Borin, 1979; Shargel et Yu, 1985).....	21
<b>Figure 9</b> : Structure du noyau de base des pénicillines.....	39
<b>Figure 10</b> : Mécanisme d'action des pénicillines sur les bactéries à Gram-positif (Boulahmouz, Lyktini ; 2004).....	44
<b>Figure 11</b> : Inactivation des bêta-lactames par les pénicillinases (Schild ; 2005) .....	50
<b>Figure 12</b> : L'affinité des bêta-lactamases vers les pénicillines (Boulahmouz, Lyktini ; 2004).....	50
<b>Figure 13</b> : Structure de l'amoxicilline .....	54
<b>Figure 14</b> : Mécanisme d'action de l'amoxicilline (Schild ; 2005) .....	56
<b>Figure 15</b> : Comparaison des CMI avec la concentration plasmatique de l'amoxicilline chez le dromadaire (Bellali, 2006) .....	60
<b>Figure 16</b> : Mécanisme d'action des bêta-lactamases sur l'amoxicilline (Pozzi et Ben-David, 2002).....	61
<b>Figure 17</b> : Mécanisme d'action de l'acide clavulanique (Pozzi et Ben David, 2002)....	72
<b>Figure 18</b> : Estimation du poids chez le dromadaire.....	76
<b>Figure 19</b> : Méthode de contention du dromadaire et prélèvement du sang.....	78
<b>Figure 20</b> : Photo de la boîte de pétri après incubation et apparition des zones (Photo Lafou ; 2007).....	83
<b>Figure 21</b> : Courbe d'étalonnage.....	86
<b>Figure 22</b> : Évolution des concentrations plasmatiques en amoxicilline après administration de 15 mg/kg par voie intramusculaire chez les dromadaires (n = 6). ....	90
<b>Figure 23</b> : Évolution des concentrations plasmatiques en amoxicilline après administration de 15 mg/kg par voie intraveineuse chez les dromadaires.....	91
<b>Figure 24</b> : Comparaison des CMI <sub>50</sub> des bactéries avec les concentrations plasmatiques de l'amoxicilline en fonction du temps.....	100



## LISTE DES ABREVIATIONS

ASC ou AUC : Aire Sous la Courbe des Concentrations

AUMC ou ASCM : Aire Sous la Courbe des Concentrations Multiplié par le temps

CL : Clairance

C<sub>max</sub> : Concentration maximale

CMB : Concentration Minimale Bacéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

C<sub>p</sub> : Concentration plasmatique

C<sub>0</sub> : Concentration plasmatique à temps 0

DL : Dose Létale

D.J : dose journalié

E.M.E.A : Agence Européene pour L'Evaluation du Médicament

I.M : Intramusculaire

I.V : Intraveineuse

K<sub>a</sub> : Constante d'absorption

K<sub>el</sub> : Constante d'élimination

K<sub>d</sub> : Constante de la vitesse de distribution

K<sub>r</sub> : constante de la vitesse de redistribution

LMR : Limite Maximale de Résidus

OMS : organisation mondiale de la santé

PBP : Penicillin binding protein

P.V : poids vif

S.C : Sous-Cutanée

TMA : Temps Moyen d'Absorption

TMR : Temps Moyen de Résidence

T<sub>max</sub> : Temps d'obtention de la concentration maximale

T<sub>1/2α</sub>, T<sub>1/2</sub> α : Temps de demi-vie d'absorption

T<sub>1/2β</sub>, T<sub>1/2</sub> β : Temps de demi-vie d'élimination

V<sub>d</sub> : Volume de distribution

$V_{ss}$  : Volume de distribution à l'équilibre

$V/F$  : Volume de distribution non corrigé par l'absorption

$Vd_{arae}$  : Volume de distribution calculé par la méthode de l'aire

$Vd_{exp}$  : Volume de distribution obtenu par extrapolation de la phase terminale de la courbe sur l'axe des concentrations.

# *Introduction*

Le dromadaire, (*camelus dromedarius*), est l'un des rares animaux domestiques qui vit et produit dans les conditions difficiles des zones arides, cet animal représente l'essentiel des ressources en viande et en lait et contribue au maintien des populations humaines en régions désertiques. Pour survivre et produire, le dromadaire a développé certaines particularités anatomophysiologiques et biochimiques qui le différencient des autres ruminants (Bengoumi et al., 1993).

Les données pharmacocinétiques des antibiotiques chez le dromadaire sont très rares, sauf pour quelques familles (phénicolés, les pénicillines et les tétracyclines etc.). Ainsi, l'utilisation des médicaments chez cette espèce se fait souvent sur la base des schémas posologiques établis chez d'autres espèces notamment les ruminants. Or certaines études ont mis en évidence des différences pharmacocinétiques dues aux particularités anatomiques et physiologiques, parfois marquées entre le dromadaire et les autres espèces animales (Oukessou 1991). A ce titre, il est très important de connaître pour chaque produit la disposition pharmacocinétique chez cette espèce.

L'objectif de cette étude consiste à préciser le profil cinétique de l'amoxicilline chez le dromadaire et à le comparer à celui des autres espèces afin de recommander des posologies rationnelles pour cette espèce.

Le choix de cette molécule se trouve bien justifié car elle est largement prescrite dans la pratique clinique, elle est caractérisée par son activité bactéricide plus efficace que d'autres bêta-lactames et par son large spectre, elle dispose d'une grande marge de sécurité et n'entraîne pratiquement pas d'effets toxiques. En plus elle est disponible sur le marché avec un prix plus bas par rapport aux autres antibiotiques et à notre connaissance, les données pharmacocinétiques de l'amoxicilline chez le dromadaire sont rares.

La présente étude se scinde en deux parties principales. La première concerne une étude bibliographique relative aux généralités sur le dromadaire, des notions générales sur la pharmacocinétique, des généralités sur les pénicillines et une étude spéciale sur l'amoxicilline. La seconde partie vient pour compléter l'étude faite par Bellali en 2006 et elle comporte une étude expérimentale de la cinétique de l'amoxicilline sodique dans le plasma suite à une injection intraveineuse et intramusculaire chez le dromadaire.

# *Première partie*

## **ETUDE**

## **BIBLIOGRAPHIQUE**

## **1. NOTIONS GENERALES SUR LE DROMADAIRE :**

### **1.1. Définition et classification :**

Le Dromadaire est une espèce sobre et sacrée. C'est l'une des créatures les plus citées dans notre sacré “**coran**”. Dans son environnement, le dromadaire est non seulement reconnu par sa grande résistance à la chaleur et à de longues périodes sans abreuvement mais aussi par sa capacité à continuer de produire et à fournir du travail. Ces performances ne sont cumulées par aucune autre espèce.

Le dromadaire appartient à l'embranchement des vertébrés, classe des mammifères ongulés, sous classe des placentaires, ordre des artiodactyles, sous ordre des tylopoïdes, et la famille des camélidés qui comprend deux genres (Saltin et Rose, 1994).

- Genre *camelus* possède deux espèces :
  - *Camelus dromadarius* : avec une seule bosse c'est le dromadaire.
  - *Camelus bactrianus* : avec deux bosses c'est le chameau.
- Genre *lama* : avec quatre espèces :
  - *Lama glama* (lama).
  - *Lama guanaco* (guanaco).
  - *Lama pacos* (alpaga).
  - *Lama vicugna* (vigogne).

### **1.2. Rôles socio-économiques**

Le dromadaire est l'un des rares animaux domestiques ayant développé des aptitudes physiologiques lui permettant de s'adapter à l'environnement hostile des régions arides. Cet animal sacré appelé également « Vaisseau du désert » a permis aux populations du Sahara de s'adapter aux rigueurs du climat et de vivre des maigres ressources qu'offre la terre. C'est un patrimoine socioculturel dans les provinces du sud du Maroc, l'élevage camelin valorise des zones de parcours pastorales pauvres et en se faisant créer une activité socio-économique intéressante.

Dans les années 70, les effectifs camelins qui étaient estimés à plus de 160000 têtes ont chuté au milieu des années 80 à moins de 60000 têtes. Cette baisse drastique s'explique d'une part par les progrès de la mécanisation de l'agriculture au Nord et d'autre part, par l'instabilité liée au conflit qu'a connu la Région. Ainsi, le gouvernement marocain, a entrepris la réalisation d'un programme de développement de l'élevage camelin qui a permis de redresser rapidement la tendance avec une augmentation des effectifs camelins, stabilisés depuis plus de 10 ans à environ 200000 têtes (Hidane, 2007).

La politique de développement de l'élevage camelin s'est essoufflée et on observe une stagnation depuis plus de 10 ans. En effet, ces progrès n'empêchent pas l'élevage camelin d'être caractérisé par une faible productivité et une commercialisation défailante des produits (lait et viande), ce qui ne permet pas de répondre à la demande croissante des consommateurs. Ces produits sont effectivement recherchés pour leurs vertus diététiques et thérapeutiques, tout comme ils sont des fleurons de l'écotourisme dans la Région, notamment les méharées (Bengoumi, 2006).

### **1.3. Races et types au Maroc :**

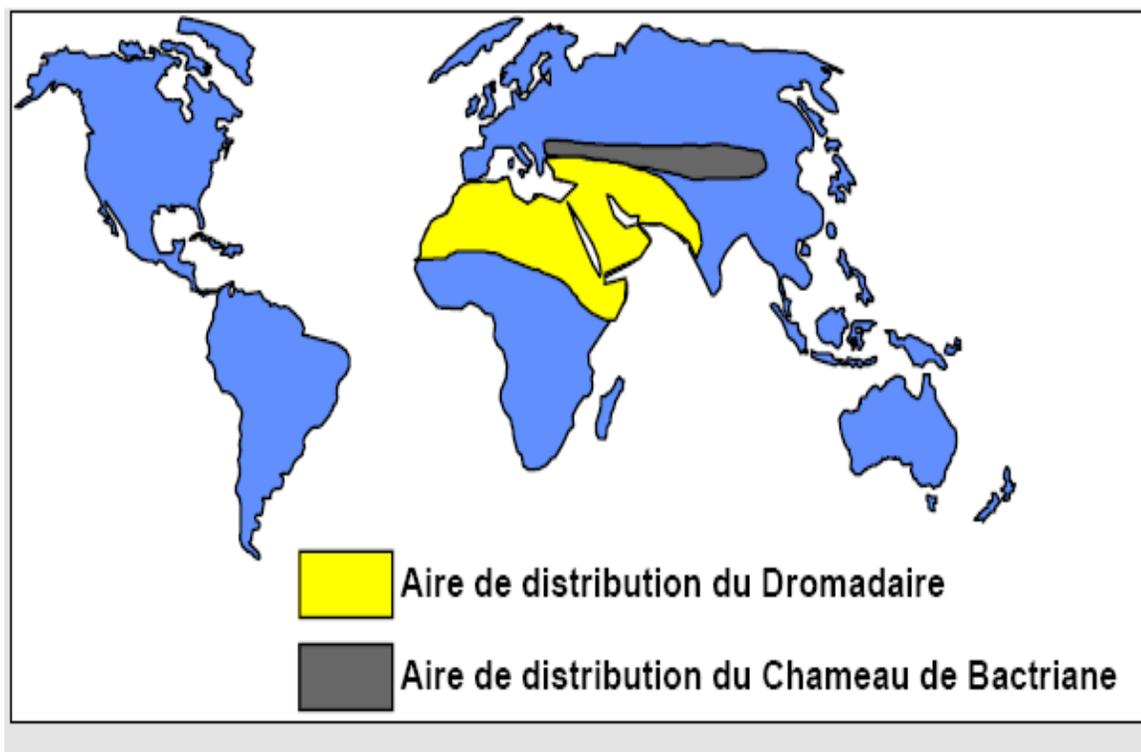
En se basant sur de nombreux critères, on a pu désigner les différents types de camelins à savoir la couleur de la robe, l'origine tribale, le relief et les caractères phénotypiques et de performances zootechniques (aptitude à l'engraissement et l'importance de la production laitière).

Trois « races » ou variétés ont été identifiées au Maroc (Bengoumi et al., 2004) :

- ❖ **La variété Guerzni** : C'est la race la mieux adaptée aux conditions d'élevages difficiles, de petite taille avec toison abondante et sans robe caractéristique. La tête est ramassée et large, les mamelles sont peu développées même en période de lactation.
- ❖ **La variété Marmouri** : Elle est de taille moyenne, c'est un type de plaine, la tête fine et allongée, les oreilles pointues et dressées, les femelles présentent les mamelles bien développées avec une bonne production de lait. Les robes dominantes du Marmouri sont l'aubère clair et la louve claire.

- ❖ **La variété Khouari** : C'est un type intermédiaire entre les deux précédents, il possède plutôt les caractéristiques du Marmouri que celles du Guerzni.

#### 1.4. Distribution géographique et effectif :



**Figure 1 : Distribution géographique du dromadaire dans le monde (Guide de l'élevage du dromadaire ; 1999)**

Au Maroc, les élevages camelins sont concentrés principalement (plus de 75%) dans les provinces de Guelmim, Tata, Tan-Tan, Assa-Zag, Laâyoune, Smara, Boujdour, Dakhla et Aousserd. Le reste se trouve dans la zone Sud-Est (Ouarzazate, Zagora, Errachidia et Figuig) dans le plateau central (Tensift). On remarque une diminution des effectifs camelins dans le Nord et une augmentation dans le Sud.

## 1.5. Particularités anatomophysiologiques :

### a)- Particularités anatomiques

Les particularités anatomiques du dromadaire sont résumées ci-dessous :

- **Anatomie générale :**

- **Le squelette** avec des os épais et longs en comparant aux autres animaux domestiques.

- **Les sinus** sont amples et profonds. En effet, le dromadaire présente un sac sinusal aveugle latéral qui n'est pas observé chez aucune autre espèce. Il permet au dromadaire de récupérer une partie importante de l'eau au moment de l'expiration aussi par la contraction des muscles de ses narines pour refroidir la vapeur d'eau.

L'eau résultant de cette condensation est réabsorbée par la muqueuse nasale (Faye *et al.*, 1997).

- **La formule dentaire :** chez les jeunes, les dents de lait comprennent 22 dents. Chez l'animal adulte, 34 dents permanentes au total, il se distingue aussi des autres ruminants par une paire d'incisives à la mâchoire supérieure (Zguigal, 1988).

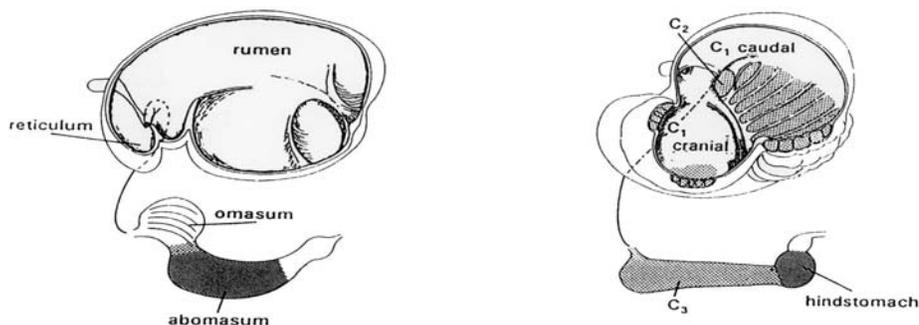
- **Le pied** est dépourvu de sabot, large et élastique, bien adapté à la marche sur des sols sableux. C'est l'élément anatomique qui distingue nettement le dromadaire des ruminants.

- **Anatomie interne :**

- **Les réservoirs gastriques** chez le dromadaire sont au nombre de trois, contrairement à ce qui est connu chez les ruminants (Figure 2).

- **Le rumen:** est un vaste réservoir réniforme sur sa partie ventrale qui possède des sacs glandulaires (ou sacs aquifères) ;
- **Le réticulum :** est plus petit et fait suite au rumen ;
- **La troisième poche :** qui correspond au feuillet est confondu avec la caillette (Cummings *et al.* 1972, Luciano *et al.* 1979).

- **Le foie** est polylobé et dépourvu de glande biliaire.
- **La rate** est attachée au côté gauche du rumen et non au diaphragme comme chez les bovins (Wilson, 1988).



**Figure 2 : Anatomie des estomacs de ruminant et de camélidé (Ouh sine, 1989)**

**b)-Particularités physiologiques :**

De nombreuses études ont largement contribué à une bonne connaissance des mécanismes d'adaptation de cette espèce aux conditions sévères des zones arides et désertiques, mais des efforts sont encore nécessaires afin d'améliorer le rendement de son élevage et de mieux exploiter ses performances.

❖ **Adaptation à la chaleur**

Dans la chaleur, le dromadaire n'halète pas et son rythme respiratoire est ralenti entre 8 et 16 mouvements par minute ; il exhale donc peu de vapeur d'eau (Bengoumi et Faye, 2002).

L'eau qui participe aux fonctions de respiration, de digestion, de refroidissement et d'excrétion n'est pas libérée en grande quantité en saison sèche et des mécanismes de récupération de l'eau se mettent en place pour compenser les pertes minimales inévitables.

Le dromadaire a la capacité de faire varier sa température interne en fonction de la chaleur externe, ce qui autorise à considérer que notre animal n'est pas un strict homéotherme à l'instar des mammifères passant une partie de leur existence en hibernation.

Les centres nerveux thermorégulateurs du dromadaire ne sont pas sensibles à une élévation de la température interne qu'à partir de 40°C. Il commence alors à lutter contre le réchauffement. Il a donc la faculté de supporter des écarts de température interne de 4 à 6°C avant de se mettre à transpirer et à souffrir de troubles liés à la déshydratation que cela occasionne. Jusqu'à 40°C, il économise de l'eau par défaut de sudation (Bengoumi et faye, 2002).

Contrairement à une légende tenace chez le grand public, la bosse du dromadaire n'est pas une réserve d'eau, mais d'énergie. Aussi elle a un rôle dans la thermorégulation au contraire des autres ruminants, la répartition des réserves adipeuses sont limitées sous la peau ce qui facilite la dissipation de la chaleur (Yagil; 1985).

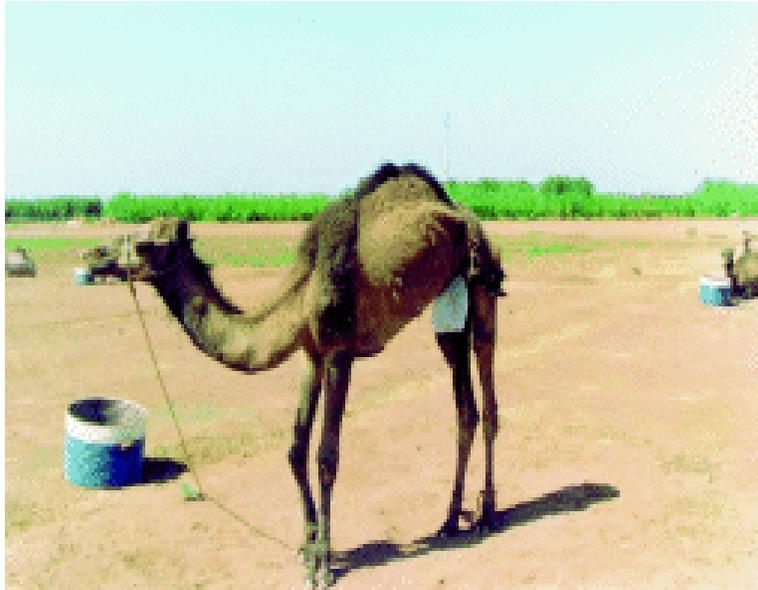
#### ❖ **Adaptation à la sécheresse :**

La plupart des espèces adaptées au milieu désertique ont développé un comportement de fuite vis-à-vis de la chaleur et de la sécheresse, le dromadaire montre des qualités d'adaptation exceptionnelles (Figure 3). Elle est assurée au travers de deux mécanismes : la réduction de pertes hydriques et le maintien de l'homéostasie.

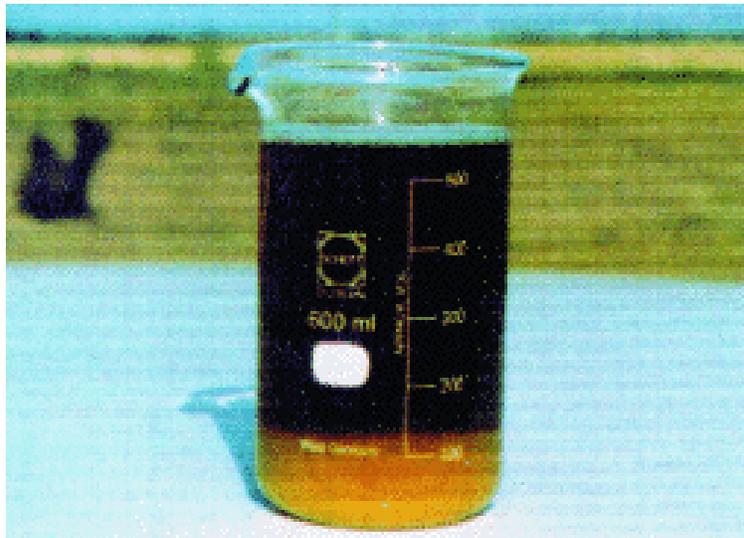
Le premier mécanisme inclut la diminution de la diurèse, la diminution du métabolisme de base et les grands écarts de la température corporelle.

L'homéostasie est maintenue par le contrôle de la concentration des principaux minéraux (Calcium, Potassium) et en assurant l'excrétion des déchets métaboliques par une forte concentration dans l'urine (Figure 4), ainsi que par une diminution de l'excrétion des paramètres qui nécessitent beaucoup d'eau (glucose, urée) pour leur élimination (Bengoumi *et al.*, 1993).

En effet, le dromadaire présente aussi une faible filtration rénale; cette particularité peut être à l'origine de la faible excrétion des médicaments (Bengoumi *et al.*, 1993).



**Figure 3 : Dromadaire après 10 jours de déshydratation (Photo M. Bengoumi, 2000)**



**Figure 4 : Urine de dromadaire déshydraté (Photo M. Bengoumi, 2000)**

❖ **Adaptation à la sous-alimentation :**

Le milieu désertique se caractérise par la faiblesse de ces ressources alimentaires. De nombreuses études ont montré que le dromadaire a une meilleure capacité à digérer les fourrages pauvres que les ruminants domestiques (Yagil, 1985 ; Faye et Bengoumi, 2000).

Cette qualité s'explique par une plus grande rétention des particules solides dans les pré-estomacs, se traduisent par un temps de contact plus long des aliments avec les micro-organismes qui les digèrent.

## **1.6. Élevage**

L'élevage du dromadaire au Maroc est essentiellement du type pastoral extensif. D'autres systèmes semi-intensifs (élevages laitiers périurbains) et intensifs (courses, tourisme) sont apparus ces dernières années (Hidane, 2007).

### **a)-L'alimentation**

L'alimentation est assurée essentiellement par les parcours dans les zones présahariennes et sahariennes alors qu'en zones centrales, elle est assurée par les jachères, les chaumes et les haies de cactus qui entourent les terres agricoles et les habitations. Cependant, un apport d'aliment de complément est assuré pendant certaines périodes de l'année.

Dans les régions présahariennes et sahariennes, les camelins utilisent durant toute l'année les espèces pastorales. Cependant, l'utilisation des pâturages est conditionnée par la disponibilité en eau.

Ainsi, ils effectuent de grands déplacements, en fonction de la saison et des conditions climatiques, à la recherche de bons pâturages et des points d'eau.

Les troupeaux de type Jebli exploitent trois types de parcours dans la province d'Ouarzazate : les parcours de montagnes (en été), les parcours des plaines et des plateaux et les parcours présahariens (en hiver).

En revanche, dans la région d'Errachidia deux types de déplacements sont pratiqués :

Des déplacements de grande amplitude vers le Nord-Est (Province de Figuig), ou vers le Sud-Ouest (Province d'Ouarzazate) et qui varie d'une année à l'autre en fonction des disponibilités fourragères des parcours, de l'eau et de la proximité.

Des déplacements à l'intérieur pour profiter de la complémentarité entre les parcours de montagne, utilisés au printemps-été et les parcours de basse altitude utilisés en automne-hiver.

Dans la région d'Essaouira, l'alimentation est assurée par les parcours forestiers à base d'arganier et de thuya et les matorrals à base d'arbustes et un supplément à base d'orge et de paille.

### **b)- Reproduction.**

Le dromadaire est généralement considéré comme un animal se reproduisant peu. Le nombre de chamelons dans un troupeau extensif est faible et ceux-ci attendent de nombreuses années avant d'engendrer eux-mêmes leur progéniture. En réalité, l'élevage des dromadaires n'est pas destiné à assurer au propriétaire un revenu économique basé sur la vente régulière de produits. Comme la plupart des grands animaux domestiques en zone sèche, leur regroupement en troupeaux permet au propriétaire de maintenir le capital investi.

Dans les régions d'Errachidia et Laâyoune, la saison sexuelle coïncide avec la période de l'hiver, alors qu'elle s'étend du mi-automne au mi-printemps dans la région d'Ouarzazate (Étude de la direction de l'élevage, 1992).

Au Maroc, l'âge moyen de la mise à la reproduction du dromadaire est influencé par le sexe ainsi que la région où il est élevé, chez la femelle, il varie entre 4,4 et 4,6 ans, cependant chez le mâle à Errachidia il est de 4,8 ans et à Ouarzazate 7 à 8 ans.

La période de la mise bas est étalée entre décembre et mars avec des variations dans les différentes provinces du Royaume. Elle atteint le pic en période de décembre-janvier dans la région de Guelmim, en revanche, dans la région de Laâyoune La période de la mise bas est observée au mois de février (Direction de l'élevage 1991).

La durée de gestation varie selon les régions cela est présenté sur le tableau 1.

**Tableau 1 : Durée de gestation**

<b>Durée de gestation</b>	<b>Région</b>	<b>Référence</b>
365 jours	Ouarzazate	*Étude de la direction de l'élevage, 1992
395 jours	Chaouia, Abda et Benslimane	
12 à 13 mois	Laâyoune	
12,32 ± 0,41 mois	-	*Étude de la direction de l'élevage, 1997

*\*Site du ministère de l'agriculture de développement rural et des pêches maritimes ([http://terrevie .ovh.org/a15.htm](http://terrevie.ovh.org/a15.htm)).*

L'âge de la réforme est en moyenne de 19,6 et 20,9 ans respectivement pour les femelles et les mâles dans la région d'Errachidia. Alors qu'il est de 17 à 18 ans pour les mâles et 17,2 à 17,8 ans pour les femelles selon le type dans la région d'Ouarzazate.

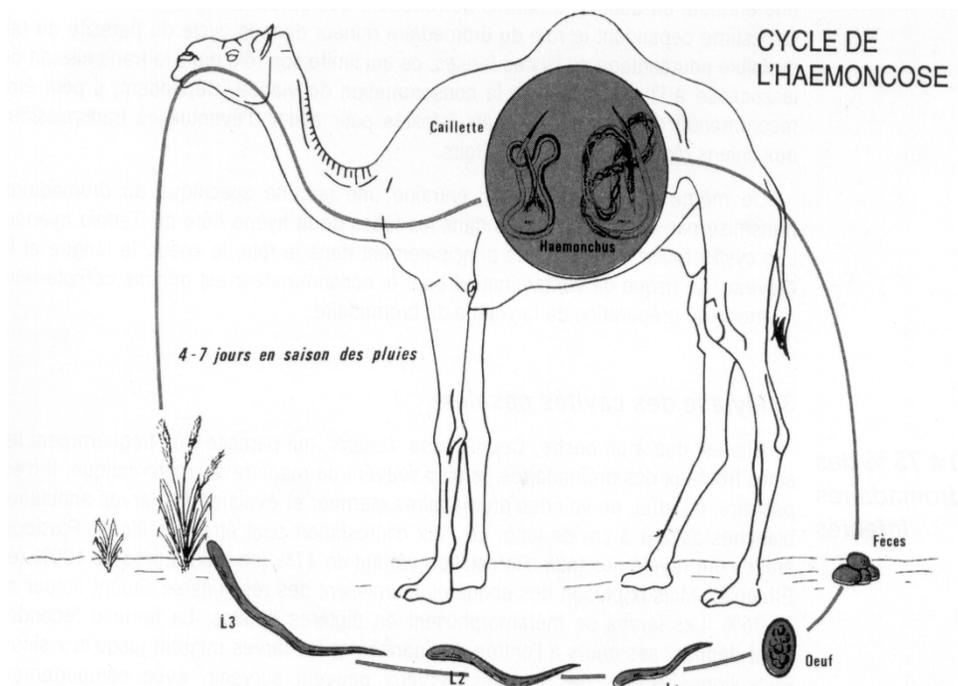
### **1.7. Dominantes pathologiques du dromadaire**

L'analyse de la situation sanitaire du cheptel national reste l'un des points les plus difficiles à traiter en raison de la difficulté de suivi des troupeaux en déplacement et l'absence d'équipes vétérinaires mobiles (Zardoune ; 2007).

Le dromadaire est sensible à un certain nombre de grandes maladies infectieuses qui touchent le bétail conventionnel et pour lesquelles on ne dispose généralement pas de traitement spécifique. Cependant, malgré l'existence de maladies qui s'attaquent au dromadaire, ce dernier reste l'animal domestique le plus résistant. Il est aussi le vecteur de zoonoses majeures (Bengoumi et al, 2005).

### a)- les maladies parasitaires du dromadaire.

Bien que l'environnement des camélidés ne semble pas à priori être favorable au développement et la transmission des parasites, en revanche les maladies parasitaires constituent la dominante pathologique majeure des camélidés. Le dromadaire est sensible aux helminthoses, surtout celle du tractus gastro-intestinal et, en particulier, l'haemonchose à *Haemonchus longistipes*, nématode quasi-exclusif des camélidés (Figure 5).



**Figure 5 : Cycle de l'Haemonchose (Guide de l'Élevage du Dromadaire ; 1999)**

L'échinococcose due à *Echinococcus granulosus* fréquemment parasité au niveau pulmonaire et hépatique, notamment lorsqu'il est en contact avec des chiens infestés.

Ainsi qu'aux myiases causées par un œstre, *Cephalopina titillator*, qui parasite très fréquemment les sinus frontaux des dromadaires, le plus souvent de manière asymptomatique.

La trypanosomose est considérée par l'ensemble des pathologistes et par les éleveurs comme la plus sévère et la plus répandue les élevages camelins. Elle existe dans toute l'aire de distribution de l'espèce dans la mesure où elle ne dépend pas de la présence de

la glossine mais d'autres vecteurs hématophages dont la connaissance est encore imparfaite (Stomoxes et tabanidés).

Au Maroc, cette maladie est très peu répandue, elle touche environ 5% des camelins dans la vallée de Oued draa (Ouarzazate, Zagora, Tata, Guelmim). Elle est inconnue dans les autres provinces au sud de Tantan (Atarhouch *et al.*, 1999).

L'agent étiologique est *Trypanosoma evansi*, la maladie est bien connue chez les éleveurs, en particulier dans sa forme aigue. Ils la reconnaissent à la prostration intense du dromadaire, sa maigreur, à l'anémie, au larmolement, à l'odeur caractéristique des urines et aux poils de la queue que l'on arrache alors bien plus facilement. Les femelles gestantes avortent. Les productions chutent fortement, la bosse s'affaisse, l'animal s'amaigrit et peut présenter des œdèmes déclives. La mortalité est élevée, directement due à la maladie, ou suite à des complications infectieuses notamment respiratoires (Faye, 1997).

La trypanosomose chronique, beaucoup plus fréquente (80% des cas selon certains auteurs) passe souvent inaperçue. Elle serait corrélée avec une baisse marquée de la fertilité des femelles. Cliniquement l'animal maigrit, ses productions chutent et il finit le plus souvent par mourir. La guérison n'est pas exceptionnelle, notamment sur les animaux ayant résisté plus de 3 ans (Faye, 1997).

Le dromadaire est fréquemment et sévèrement infesté par des ectoparasites qui l'affaiblissent et le rendent susceptible à des surinfections. Parmi ces maladies, on trouve surtout la gale sarcoptique à *Sarcoptes scabiei*, la teigne et les tiques. Cependant, la facilité du diagnostic clinique et les traitements efficaces relativisent un peu leur gravité et en particulier la gale. Pour les tiques, c'est un fléau contre lequel seule la combinaison entre bains antiparasitaires et nomadisme semble atténuer leur importance (Sahibi, 2006)

#### **b)- Les maladies infectieuses du dromadaire.**

Comme toutes les espèces, le dromadaire est exposé à un ensemble de maladies bactériennes et virales (Tableau 2)

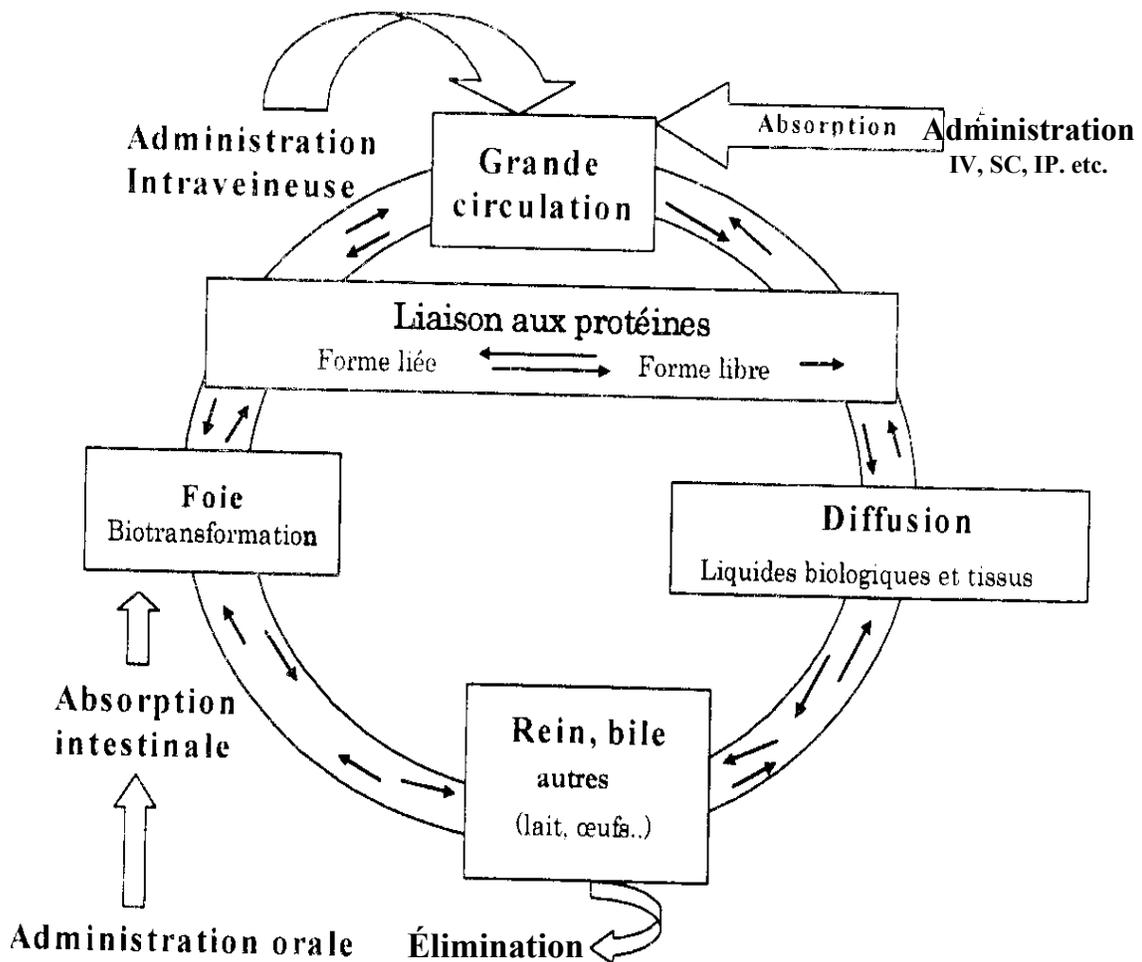
**Tableau 2 : Les principales maladies infectieuses décrites chez le dromadaire**

	<b>Maladie</b>	<b>Agent causal</b>	<b>Référence</b>
Les maladies du tube digestif	Salmonellose	<i>Salmonella spp</i>	Kwaga (1985) , Berrada <i>et al.</i> (2000)
	Colibacillose	<i>Escherichia coli</i>	Dioli et schwartz (1992) ; Berrada <i>et al.</i> (2000)
	clostridiose	<i>Clostridium perfrindens</i>	El sanousi <i>et al.</i> (1987)
	Septicémie hémorragique	<i>Pastorella multocida</i> (type 1)	Awad (1976)
	paratuberculose	mycobacterium paratuberculosis	Khon (1983)
Les maladies respiratoires	Pneumonie	<i>Parainfluenza</i> (types1,2,3)	Bohrman <i>et al.</i> (1988)
	influenza	- <i>Influenzavirus</i> (types1,2,3) - <i>Adenovirus</i> - <i>Respiratorysyncycialvirus</i>	Olaleye <i>et al.</i> (1988)
	Broncho-pneumonie	<i>Pastorella multocida</i> (type A)	Fassi-fehri, (1987)
	Tuberculose	<i>Mycobacterium bovis</i>	Chamoiseau <i>et al.</i> (1985)
	Abscédation pulmonaire	- <i>Streptococcus spp</i> - <i>Corynebacterium spp</i> - <i>Actinomyces spp</i> - <i>Klebsiella pneumonie</i>	Vitovec <i>et al.</i> (1983)

Les maladies de la peau	Camelpox	<i>Orthopoxvirus Orthopox cameli</i>	Kriz (1989)
	Ecthyma contagieux	<i>Parapox cameli</i>	Moallin et Zessin (1988)
	Abcès cutanés	<i>Staphylococcus aureus,</i> <i>corynebactérium pyogenes</i>	Bengoumi <i>et al.</i> (2006)
Les maladies du système nerveux	La rage	<i>Rhabdovirus</i>	Bah <i>et al.</i> (1981)
	Listériose	<i>Listeria spp</i>	Dioli et schwartz (1992)
	Tétanos	<i>Clostridium tetani</i>	Morcos (1965)

## 2. NOTION DE PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique est définie comme l'étude du sort des médicament dans l'organisme ou encore comme l'étude de l'influence de l'organisme sur le médicament, c'est-à-dire l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du principe actif (Bagot, 1977) (Figure 6).



**Figure 6 :** Schéma des différentes étapes que subit le médicament dans l'organisme (Abdennebi ; 2006)

Cette discipline, au service de la clinique a pour principal objectif d'assister le clinicien dans la détermination d'un schéma posologique (voie d'administration, dose, intervalle d'administration, etc.). La pharmacocinétique fait appel à des concepts précis et son formalisme est développé (Oukessou et Toutain, 1990).

## **2.1. Notion de compartiment**

L'étude de la pharmacocinétique porte le plus souvent, sur quelques tissus facilement accessibles comme le sang, urine etc. L'extrapolation à l'ensemble des tissus et organes de l'organisme est possible grâce à l'analyse compartimentale.

Un compartiment correspond à un ensemble de substances de tissus ou d'organes ayant un compartiment identique vis-à-vis d'un principe actif. Lorsque l'organisme peut être représenté par deux compartiments, on parle de modèle bicompartimental, avec un compartiment central qui est généralement le sang et les organes richement irrigués (foie, reins...) et un compartiment périphérique assimilé aux autres tissus et organes moins irrigués. L'élimination se fait généralement par le foie et les reins, on parle alors de modèle bicompartimental ouvert avec élimination à partir du compartiment central. On parle de modèle tricompartmental lorsque le nombre de compartiments périphériques est égal à deux. D'une façon générale, la modélisation à trois objectifs (Oukessou et Toutain, 1990) :

- ✓ Résumer les données avec un minimum de paramètres,
- ✓ Expliquer les processus de disposition et d'absorption du principe actif,
- ✓ Prévoir le comportement du principe actif.

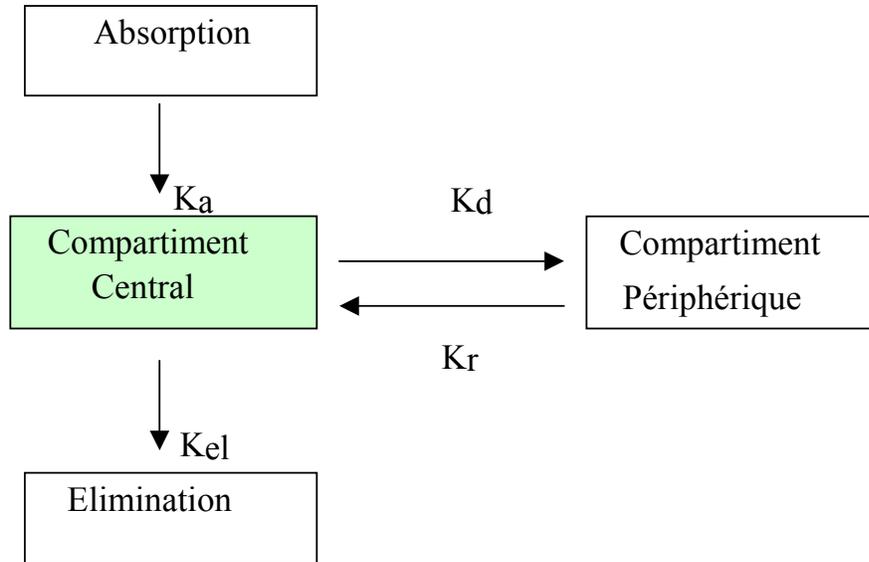
## **2.2. Modèle ouvert à deux compartiments.**

La diffusion d'un médicament dans l'organisme se fait selon un modèle bicompartimental le plus souvent. L'absorption de la molécule médicamenteuse depuis son site d'administration extravasculaire (administration Orale, IM, SC etc.) vers la circulation générale dépend de la constante d'absorption  $K_a$ .

Le compartiment central est représenté par le sang et les tissus les plus irrigués (foie, cœur, reins et les poumons).

Le compartiment périphérique regroupe les autres tissus, moins irrigués comme les graisses, les os et la peau.

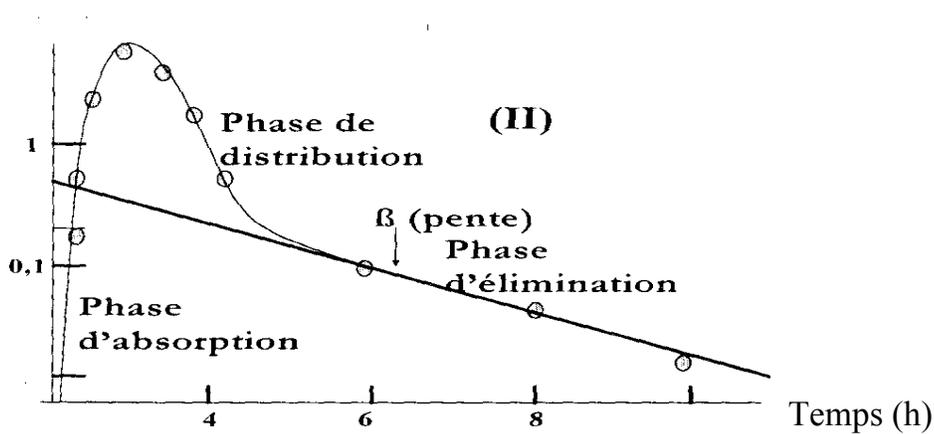
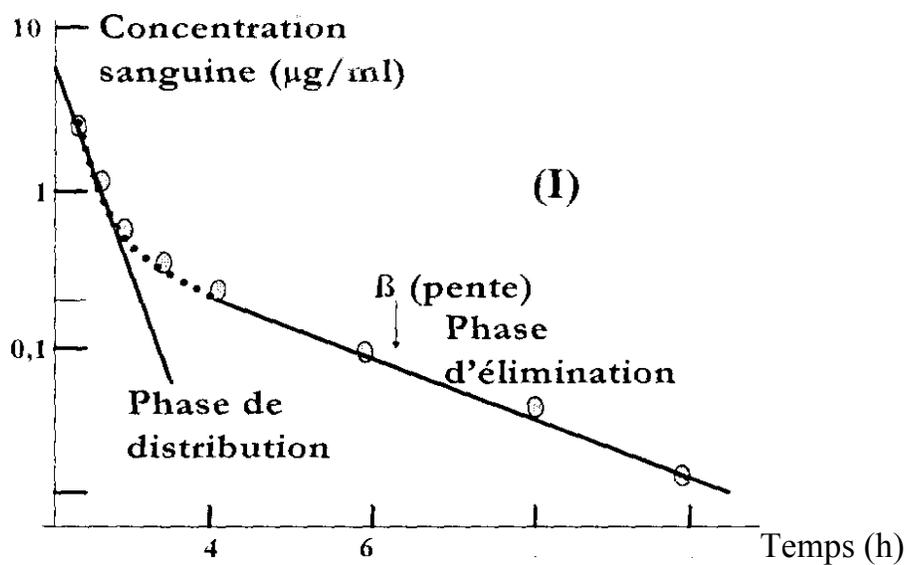
Le transfert du médicament d'un compartiment à l'autre dépend de deux constantes de vitesse, une  $K_d$  de distribution et l'autre  $K_r$  de redistribution, alors que son élimination du compartiment central par les différentes voies dépend de la constante  $K_{el}$  (Figure 7).



**Figure 7: Schéma illustre un modèle ouvert à deux compartiments.**

L'administration d'un médicament passe par la phase d'absorption qui n'est pas prise en compte dans la voie IV puisque le médicament est directement introduit dans l'organisme.

Ainsi, une deuxième phase est observée et qui correspond à la phase de distribution aux divers tissus et liquides biologiques. Ensuite, le médicament subit la phase d'élimination durant laquelle les concentrations plasmatiques du médicament diminuent selon la vitesse d'élimination, elle-même dépendante des vitesses du métabolisme et d'excrétion. Le profil de ce déclin peut être établi en mesurant les concentrations sanguines à des intervalles périodiques et en les rapportant au temps (Figure 8).



**Figure 8 :** Exemples de courbes cinétiques, modèle à deux compartiments, après injection intraveineuse (I) et extravasculaire (II) d'un médicament (D'après Borin, 1979; Shargel et Yu, 1985).

L'évolution de la concentration plasmatique ( $C_p$ ) d'un médicament en fonction du temps ( $t$ ) peut être décrite par l'équation biexponentielle ci-après, qui suppose un modèle pharmacocinétique ouvert à deux compartiments obéissant à la cinétique du premier ordre :

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

**A** et **B** sont les points de rencontre des segments linéaires avec l'axe des coordonnées au temps zéro.

Les pentes des deux segments  $-\alpha/2.303$  et  $-\beta/2.303$  représentent respectivement les phases de distribution et d'élimination.

### **2.2.1. L'absorption des antibiotiques**

C'est le processus conduisant au passage de l'antibiotique du site d'introduction dans l'organisme à la circulation générale.

A part le cas de l'administration par voie IV, ils doivent toujours passer à travers une membrane biologique et être absorbés. Pour les antibiotiques, la voie IV conduit à une absorption totale. L'absorption intestinale des antibiotiques dépend de leur lipophilie (favorable) et de leur état ionisé (défavorable). L'antibiotique doit être à l'état soluble dans le milieu digestif, la présence d'aliments ou d'autres médicaments modifie certaines absorptions. Lors d'administration orale, un antibiotique peut être métabolisé ou éliminé par le foie avant son arrivée dans la circulation générale, c'est l'effet de "premier passage".

La biodisponibilité mesure la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale. La vitesse de l'absorption peut être appréciée en mesurant le délai d'obtention du pic sérique de concentration.

## ♣ Paramètres d'absorption

Lorsqu'un principe actif est administré par voie extravasculaire, il doit être absorbé pour exercer ses effets systémiques.

L'absorption d'un principe actif peut être appréciée par plusieurs paramètres.

### a) Temps de demi-vie d'absorption ( $T_{1/2ka}$ )

Le temps de demi-vie d'absorption correspond au temps nécessaire pour que la moitié de la dose administrée soit absorbée. C'est le paramètre cinétique le plus cité ; il ne peut se calculer que sur la phase terminale de la courbe des concentrations plasmatiques, c'est-à-dire lorsque la décroissance des concentrations plasmatiques ne s'explique que par les processus d'élimination, d'où le terme ambigu de demi-vie d'élimination qu'est parfois employé à la place de demi-vie plasmatique (Toutain et Oukessou, 1990).

Il peut se calculer à partir de la constante d'absorption  $k_a$ , en utilisant l'équation suivante:

$$T_{1/2ab} = 0,693/k_a$$

### b) Temps moyen d'absorption (TMA ou MAT)

D'après Toutain et Oukessou (1990), le TMA est le temps attendu, en moyenne, par une molécule pour être absorbée. Le calcul de ce paramètre nécessite l'administration du produit par voie intravasculaire. Le cas échéant, MAT peut être calculé par l'équation suivante :

$$MAT = MRT_{ext} - MRT_{IV}$$

**MRT ext** et **MRT IV** désignent le temps moyen de résidence respectivement pour les voies extravasculaires et intravasculaires.

Cependant, lorsque les données par voie IV ne sont pas disponibles, MAT peut être estimé par l'équation suivante :

$$\mathbf{MAT = 1/ka}$$

Le temps moyen de résidence (**TMR**) se définit comme étant le temps passé, en moyenne, par une molécule de médicament dans l'organisme.

$$\mathbf{TMR = AUM C / AUC}$$

**AUC** : est l'aire sous tendue par la courbe des concentrations plasmatiques et  
**AUMC** : représente le moment centré d'ordre 1 de la courbe des concentrations en fonction du temps. Il est calculé par la formule suivante :

$$\mathbf{AUMC = \int_0^{\infty} t \cdot C \cdot dt}$$

### **c) Concentration plasmatique maximale et temps de son obtention**

Ces deux paramètres, désignés respectivement par **Cmax** et **Tmax**, peuvent être obtenus par les équations suivantes :

$$\mathbf{Tmax = Ln(ka/kel) / ka - kel}$$

$$\mathbf{Cmax = ka.FD (exp(-kel*Tmax) - exp(-ka*Tmax)) / Vd(ka - kel)}$$

**Kel** : constante de vitesse d'élimination, **FD** : fraction de la dose absorbée,  
**Vd** : volume de distribution.

**Cmax** et **Tmax** sont le plus souvent utilisés pour apprécier la vitesse d'absorption.

Toutefois, il importe de souligner que ces deux paramètres dépendent aussi bien de l'absorption ( $k_a$ ) que de l'élimination ( $k_{el}$ ). **C<sub>max</sub>** et **T<sub>max</sub>** peuvent être obtenus directement à partir des données expérimentales (valeurs observées).

#### **d) Biodisponibilité**

La biodisponibilité est définie comme étant la vitesse et l'intensité avec lesquelles un médicament arrive dans la circulation sanguine.

Lorsqu'un principe actif est administré par voie extravasculaire, il doit être absorbé, la biodisponibilité qualifie ce processus avec l'évaluation de deux paramètres :

- ✓ La quantité du médicament qui parvient dans la circulation sanguine.
- ✓ La vitesse avec laquelle s'effectue le passage vers la circulation sanguine

(Toutain et Oukessou, 1990).

La biodisponibilité est dite absolue lorsque les **AUC** sont reportées à celles de la voie intraveineuse.

Alors qu'on parle de biodisponibilité relative lorsque le médicament est administré au même sujet sous deux ou plusieurs formulations différentes ou par différentes voies lors d'un essai comparatif. La valeur de **F** varie de 0 à 100%. Cette variation est due soit à une mauvaise absorption soit à l'effet du premier passage gastro-intestinal ou hépatique. Elle est obtenue par l'équation suivante :

$$F = \frac{[\text{AUC (non IV)} \cdot \text{DOSE (IV)}]}{[\text{AUC (IV)} \cdot \text{DOSE (non IV)}]}$$

**AUC (non iv)**, **AUC (iv)** correspondent aux surfaces sous les courbes des concentrations en fonction du temps après administration d'un même produit respectivement par la voie extravasculaire et la voie intravasculaire, et dose (iv) et dose (non iv) les doses correspondantes.

### **2.2.2. Distribution des antibiotiques**

A partir de la circulation générale, les molécules d'antibiotiques se distribuent dans l'organisme.

La distribution tissulaire est due à un ensemble de processus de répartition :

Différence d'affinité entre protéines plasmatiques et protéines des tissus (plus la fixation aux protéines plasmatiques est importante et forte, moins l'antibiotique peut diffuser dans les tissus car seule la forme libre est diffusible) ; Liposolubilité (plus elle est importante plus le passage trans-membranaire est possible) ; Irrigation des organes (plus l'organe est perfusé, plus la distribution y est favorisée).

#### **♣ Paramètres de distribution**

##### **a)- Le volume de distribution (Vd)**

Le volume apparent de distribution est le volume théorique dans lequel le médicament se répartit de façon homogène avec une concentration identique à la concentration plasmatique.

Ce volume, pour le praticien a peu d'intérêt dans la prise de décision : un grand volume de distribution ne signifie pas que tous les tissus contiennent le produit, pour deux antibiotiques de même volume de distribution les tissus concernés sont sans doute différents, il n'y a aucune correspondance entre volume de distribution et volume réel d'un compartiment liquidien de l'organisme.

Le volume apparent de distribution dépasse le volume total de l'organisme en cas de fixation importante dans un tissu ou dans une fraction cellulaire comme les membranes.

Dans le modèle ouvert à deux compartiments, plusieurs volumes de distribution peuvent être calculés.

**b) Volume du compartiment central (Vc)**

Il est obtenu par l'équation suivante :

$$Vc = Dose / Co$$

**Co** : est la concentration initiale au temps zéro.

Sur le plan physiologique, ce paramètre possède une valeur minimale correspondant à celle du volume plasmatique (Toutain et Oukessou, 1990).

**c) Volume de distribution à l'équilibre (Vss)**

C'est le volume le plus utilisé en pharmacocinétique puisqu'il exprime le volume virtuel dans lequel il faudrait répartir le médicament pour obtenir une concentration égale à celle du plasma lorsque l'équilibre de distribution est réalisé. **Vss** peut être calculée en utilisant la formule suivante :

$$Vss = CIB * MRT$$

**CIB** : représente la clairance corporelle.

**MRT** : est le temps moyen de résidence.

**d) Volume de distribution calculé par la méthode de l'aire Vd (area)**

**Vd(area)** se définit comme étant une constante de proportionnalité entre la concentration du médicament dans le plasma et la quantité totale du médicament restante à éliminer lorsque l'équilibre de la pseudodistribution est réalisé. Sa formule est donnée par l'équation suivante :

$$Vd (area) = Dose / AUC * \beta = CIB * \beta$$

$\beta$  : la pente de la phase d'élimination (phase terminale de la courbe de décroissance plasmatique ou sérique).

**CIB** : est la clairance corporelle.

**e) Volume de distribution calculé par extrapolation de la phase terminale de la courbe sur l'axe des concentrations  $V_d$  (exp)**

$$V_d (\text{exp}) = \text{Dose}/B$$

**B** : est l'ordonnée à l'origine de la phase terminale de la courbe de décroissance plasmatique ou sérique.

On constate que pour un modèle monocompartimental, tous les volumes de distribution sont égaux, par contre, pour un modèle multicompartimental on a :  $V_{d_{\text{area}}} > V_{ss} > V_c$ , si la clairance est nulle on a :  $V_{ss} = V_{d_{\text{area}}}$ .

### **2.2.3. Elimination des antibiotiques**

En première approximation, l'élimination d'un antibiotique, comme celle d'autres médicaments, suit une loi exponentielle. Pour le praticien, ce fait est suffisant pour comprendre la thérapeutique antibiotique.

Par unité de temps, la quantité d'antibiotique éliminé est proportionnelle à la différence entre le compartiment sanguin et l'urine (et/ou la cellule hépatique). La différence de concentration devient de plus en plus faible avec le temps et la quantité d'antibiotique éliminée diminue proportionnellement. Ceci se traduit par une diminution exponentielle de l'antibiotique présent dans le secteur plasmatique avec le temps.

#### **♣ Paramètres d'élimination**

##### **a) Le temps de demi-vie d'élimination ( $T_{1/2e}$ )**

Le temps de demi-vie d'élimination correspond au temps nécessaire pour que la concentration sanguine soit réduite de moitié suite au processus d'élimination.

Il peut être calculé en utilisant l'équation suivante :

$$T_{1/2el} = 0,693 / k_{el}$$

**Kel : constantes d'élimination.**

**b) Clairance corporelle (CIB)**

La clairance corporelle ou totale d'un médicament correspond au volume plasmatique épuré de ce médicament par différents processus d'élimination (métabolisme et excrétion) par unité de temps.

La clairance corporelle (CIB) s'exprime généralement en ml/min/kg. Elle correspond à la somme des clairances partielles ou organiques parmi lesquelles la clairance rénale et la clairance hépatique.

La clairance corporelle est déterminée par l'équation suivante :

$$CIB = Dose(IV) / AUC$$

**AUC : aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps.**

**c) Temps moyen de résidence (TMR ou MRT)**

Le **MRT** est le temps passé en moyenne par une molécule dans l'organisme. Ce paramètre dépend des trois processus pharmacocinétiques (absorption, distribution et élimination) (Toutain et Oukessou, 1990).

**MRT** peut être obtenu par l'équation suivante :

$$MRT = AUMC / AUC$$

**AUMC** "Area Under Moment Curve" est le moment centré d'ordre 1 de la courbe des concentrations en fonction du temps.

**AUC** : aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps

Les antibiotiques sont parfois modifiés dans l'organisme par les systèmes enzymatiques intestinaux, rénaux ou hépatiques, c'est la biotransformation. Les métabolites peuvent être inactifs et éliminés ou être doués d'activités antibactériennes. Dans le cas où l'antibactérien administré est sous forme de précurseur de l'antibiotique, la biotransformation en antibiotique actif (au niveau intestinal) est recherchée pour obtenir l'effet thérapeutique (on parle alors souvent de pro-drogue).

Dans les autres cas, la présence d'un métabolite actif vient compliquer la compréhension de l'effet antibactérien comme elle complique le choix de l'intervalle entre les doses (le métabolite présente des paramètres cinétiques souvent différents de ceux de l'antibiotique initial).

### **2.3. Modèle ouvert à trois compartiments**

Dans le cas d'une cinétique tricompartmentale, l'évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps se présente sous forme tri-exponentielle :

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} + C \cdot e^{-\lambda t}$$

**A**, **B** et **C** sont les points de rencontre des segments linéaires avec l'axe des coordonnées au temps zéro. Les pentes des trois segments  $-\alpha/2,303$ ,  $-\beta/2,303$  et  $-\lambda/2,303$  représentent respectivement les phases d'absorption, de distribution et d'élimination.

Le calcul des autres paramètres pharmacocinétiques est presque identique à celui du modèle bicompartimental à l'exception du volume de distribution et la constante d'élimination qui sont obtenus par les équations suivantes (Shargel et Yu, 1985) :

$$V_c = D_0 / A + B + C$$

$$K_{el} = \alpha \cdot \beta \cdot \lambda (A + B + C) / A \cdot \beta \cdot \lambda + B \cdot \alpha \cdot \lambda + C \cdot \alpha \cdot \beta$$

### 3. PHARMACOCINETIQUE DE CERTAINS ANTIMICROBIENS CHEZ LE DROMADAIRE

#### 3.1. Sulfamides

##### ❖ Sulfadiazine

Une étude pharmacocinétique de la sulfadiazine chez le dromadaire en utilisant la dose de 100 mg/kg en IV (Tableau 3) et par voie orale a montré que ce médicament est presque entièrement absorbé par voie orale puisque la biodisponibilité est voisine de 90%. Le volume de distribution est de 0,81 l/kg. Cela veut dire que cette molécule diffuse assez bien dans l'organisme du dromadaire.

Les demi-vies d'élimination pour les deux voies d'administration sont presque similaires ( $T_{1/2e}$ =23h et 19,7h) et indiquent que ce médicament s'élimine d'une façon relativement lente (Kumar et al., 1998).

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de la sulfadiazine après son administration à la dose de 100mg/kg par voie intraveineuse et par voie orale chez le dromadaire (Kumar et al., 1998).**

Administration orale			Administration intraveineuse			
T max (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	Biodisponibilité (%)	Vd (L/Kg)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	Clairance (ml/h/kg)
22,98±0,83	19,76±1,22	88,20 ± 6,20	0,790 ± 0,075	0,56± 0,07	23,14 ±1,06	23,29 ±2,50

##### ❖ Sulfadimidine

La pharmacocinétique de la sulfadimidine chez le dromadaire qui a été étudiée aussi par Kumar et al, (1999) après l'administration du médicament à la dose de 100 mg/kg par voie orale montre que cet antibiotique est presque entièrement absorbé par voie orale puisque sa biodisponibilité est de 100%.

La concentration plasmatique maximale a été de 63,23 µg/ml obtenue après 24 h. Pour atteindre et maintenir des concentrations plasmatiques thérapeutiquement satisfaisantes ( $\geq 50$  µg/ml) chez le dromadaire, le régime apologique optimal pour le dromadaire est de 110 mg/kg par voie intraveineuse ou par voie orale, suivie d'une dose de maintenance de 69 mg/kg qui doit être répétée à des intervalles de 24 h (Kumar et al., 1999).

La demi-vie d'élimination de la sulfadimidine chez le dromadaire est d'environ 7 h.

### **3.2. Gentamicine**

Chez le dromadaire, la pharmacocinétique de la gentamicine a été étudiée par Wasfi et al, (1992). Après injection intramusculaire de 3mg/kg, la concentration sanguine maximale  $C_{Max}$  est de 9,36 µg/ml qui a été obtenue 30 minutes après l'administration et que la gentamicine est presque entièrement absorbée puisque sa biodisponibilité est d'environ 90 %. La demi-vie d'élimination chez le dromadaire d'environ 3 heures et que le volume de distribution est de 0,26 l/Kg (Tableau 4).

Wasfi et al. (1992) recommandent à ce que cet antibiotique soit administré au dromadaire à la dose de 2,75 mg/kg toutes les 12 heures pour atteindre les concentrations minimales inhibitrices de la gentamicine pour la plupart des germes sensibles (3-5 ug/ml).

**Tableau 4: Paramètres pharmacocinétiques de la gentamicine chez le dromadaire (Wasfi et al., 1992).**

<b>Paramètres pharmacocinétiques</b>	<b>Intraveineuse 3mg/kg</b>	<b>Intramusculaire 3mg/kg</b>
$t_{1/2\beta}$ (min)	175,2	168
$V_{ss}$ (l/Kg)	0,26	0,254
Cl (l/min/kg)	0,026	0,062
$t_{1/2\alpha}$ (min)	-	-
$C_{Max}$ (µg/ml)	-	9,36
$T_{Max}$ (min)	-	30
F (%)	-	89,9

### 3.3. Tylosine

Chez le dromadaire la cinétique de la tylosine peut être décrite selon le modèle à deux compartiments (Ziv et al., 1994). Après l'administration intraveineuse de 10 mg/kg sous forme de tylosine tartrate, le volume de distribution à l'équilibre ( $V_{ss}$ ) chez le dromadaire est de 11,93 l/Kg, la demi-vie d'élimination est de 54,97 min et la clairance corporelle de la tylosine chez le dromadaire est de 239,28 ml/min/kg (Ziv et al., 1994)(Tableau 5).

**Tableau 5: Paramètres pharmacocinétiques de la tylosine sous forme de tartrate par voie intraveineuse 10 mg/kg chez le dromadaire (Ziv et al., 1994).**

Paramètres pharmacocinétiques	Intraveineuse 10mg/kg
$t_{1/2\alpha}$ (min)	8,96
$t_{1/2\beta}$ (min)	54,97
MRT (min)	49,81
AUC ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$ )	51,81
$V_c$ (L/Kg)	6,61
$V_{ss}$ (L/Kg)	11,93
$Cl_B$ (ml/min/kg)	239,28
$Cl_R$ (ml/min/kg)	9,72

### 3.4. Oxytétracycline

Après une injection intramusculaire de 10mg/kg d'oxytétracycline longue-action chez le dromadaire, la concentration plasmatique maximale  $C_{Max}$  est de 3,49  $\mu\text{g/ml}$  obtenue après 7,3 h, l'absorption est complète ( $F = 100\%$ ) (Oukessou et al, 1992)(Tableau 6).

L'oxytétracycline se lie très faiblement aux protéines plasmatiques du dromadaire puisque le degré de fixation protéique varie de 13 à 18%. De plus, ce phénomène est indépendant de la concentration en cet antibiotique (Abdennebi et al., 1994).

**Tableau 6: Paramètres pharmacocinétiques de l'Oxytetracycline chez le dromadaire (Oukessou et al., 1992).**

<b>Paramètres pharmacocinétiques</b>	<b>Intramusculaire 3mg/kg</b>
$t_{1/2\beta}$ (min)	9,5
Varea (L/Kg)	0,7
AUC( $\mu\text{g/ml/h}$ )	-
Cl(ml/min/kg)	75,3
CMax ( $\mu\text{g/ml}$ )	3,49
TMax (min)	7,3

### **3.5. Florfénicol**

Après administration de 20 mg/kg en intramusculaire chez le dromadaire, les paramètres pharmacocinétiques montrent que cet antibiotique est absorbé en grande quantité (AUC = 137,37  $\mu\text{g.h/ml}$ ) (Belkhir, 2005). En utilisant la même dose et la même voie, Ali et al. (2003) a rapporté une aire sous la courbe trois fois plus faible (41,93  $\mu\text{g.h/ml}$ ). Presque la même valeur a été obtenue (41,0  $\mu\text{g.h/ml}$ ) par Kodad (2003). Dans les dernières études les injections intramusculaires ont été réalisées au niveau des muscles de l'encolure. Par contre, la première injection a été faite au niveau du muscle semi-tendineux. Tout cela peut expliquer la différence entre ces résultats.

La concentration plasmatique maximale est de 3,7 $\mu\text{g/ml}$ . Elle est légèrement supérieure à celle rapportée par Kodad en 2004 (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) alors qu'elle est largement supérieure à celle obtenue par Ali (0,84  $\pm$  0,08  $\mu\text{g/ml}$ ).

La biodisponibilité du florfénicol devient plus importante lorsque le nombre de site d'injection est augmenté (Kodad, 2004).

L'élimination du florfénicol nécessite plus de temps. En effet, le médicament persiste dans le plasma même 6 jours après l'injection (Belkhir, 2005). Ceci explique la valeur élevée de la demi-vie d'élimination (22,7 h) par rapport à celle obtenue chez la même espèce par Ali et al. en 2003 (1,94 h) et à celle obtenue par Kodad en 2004 (11,29 h).

Cette élimination lente du florfénicol peut être expliquée d'une part, par la distribution large de ce médicament dans l'organisme du dromadaire ( $V/F = 5,02$  L/kg) et d'autre part, par la grande affinité du florfénicol pour les protéines plasmatiques de la liaison de ce médicament aux protéines plasmatiques du dromadaire qui varie de 39,9 à 60% pour des concentrations en florfénicol allant de 2 à 20 $\mu$ g/ml (Kodad, 2004).

**Tableau 7: les paramètres pharmacocinétiques du florfénicol chez le dromadaire.**

Dose (mg/kg) et voie	Biodisponibilité (%)	T <sub>1/2a</sub> (h)	C <sub>max</sub> $\mu$ g/ml	T <sub>max</sub> (h)	Vd (l/Kg)	Fixation aux protéines plasmatiques (%)	T <sub>1/2el</sub> (h)	CI (ml/mn /kg)	Référence
20 IM	69,20	-	0,84	1,51	-	-	-	-	Ali et al., 2003
20 IV	-	-	-	-	0,8	-	1,49	5,5	
20 IM	-	0,6	2,3	2,75	-	39 à 60 %	11,4	-	Kodad, 2004
20 IM	-	0,3	0,4	1,2	-	-	22,7	-	Belkhir, 2005
20 IV	-	-	-	-	0,73	-	2,3	5,3	Al-Nazawi et Homeida, 2005

## **4. ETUDE GENERALE DES PENICILLINES**

### **4.1. Généralités sur la famille des pénicillines**

En septembre 1928, le docteur Alexander Fleming dans son laboratoire a constaté la contamination de ses cultures de staphylocoques par un champignon microscopique, *Penicillium notatum*, mais avant de se débarrasser des cultures désormais inutilisables, il a le réflexe de les examiner attentivement. Il constate que les staphylocoques ne se développent pas à proximité du champignon.

Il émet alors l'hypothèse que ce dernier synthétise une substance qui bloque le développement de la bactérie et l'appelle « pénicilline ».

La pénicilline G était le premier véritable antibiotique utilisé pour sauver des vies humaines jusque là condamnées. Cependant, la pénicilline G présente plusieurs inconvénients: Son utilisation n'est pas autorisée par voie orale car elle est instable en milieu acide, inactivée par les bêta-lactamases et inefficace sur la plupart des bactéries à Gram-négatif. Cela a poussé les chercheurs à produire des substances analogues, mais qui résistent en milieu acide et aux bêta-lactamases, d'une part, et qui ont une activité antibactérienne et une pharmacocinétique améliorées, d'autre part. Ainsi, dès 1950, il a été devenu possible de faire produire à un micro-organisme une partie de la molécule, sur laquelle on greffa d'autres parties manquantes plus ou moins modifiées : c'est le principe de la semi-synthèse ou d'hémi-synthèse.

Les pénicillines sont classées selon leur origine, le spectre d'action et leur résistance aux inactivations bactériennes (Tableau 8).

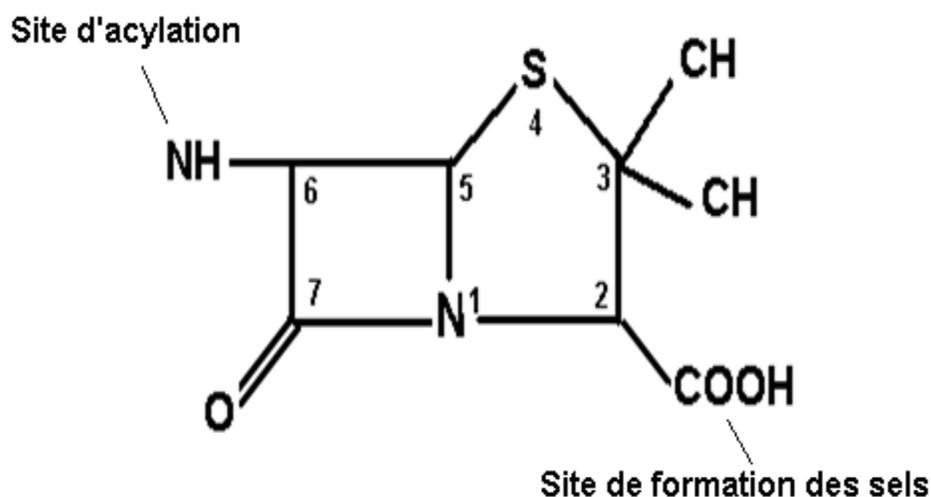
**Tableau 8: Différentes classes des pénicillines (Abdennebi, 2006)**

Pénicillines naturelles	Pénicillines Semi-synthétiques	Pénicillines + inhibiteur des bêta-lactamases
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Benzylpénicilline (pénicilline G)</li> <li>- Phénoxyéthyl pénicilline (pénicilline V)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pénicillines résistantes aux pénicillinases :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>* Cloxacilline</li> <li>* Dicloxacilline</li> <li>* Flucloxacilline</li> <li>* Méthicilline</li> <li>* Nafcilline</li> <li>* Oxacilline</li> </ul> </li> <li>- Pénicillines à spectre étendu :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>* Aminopénicillines :                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Amoxicilline</li> <li>Ampicilline</li> <li>Bacampicilline</li> </ul> </li> <li>* Pénicillines anti-<i>Pseudomonas</i> :                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Azlocilline</li> <li>Carbencilline</li> <li>Mezlocilline</li> <li>Pipéracilline</li> <li>Ticarcilline</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicilline-acide Clavulanique</li> <li>- Ampicilline-sulbactame</li> <li>- Pipéracilline-tazobactame</li> <li>- Ticarcilline-acide clavulanique</li> </ul>

## 4.2 Structure chimique

L'acide 6-aminopénicillanique est le noyau de base, il représente la structure fondamentale des pénicillines, il peut être substitué par acylation sur sa fonction aminée pour donner naissance à des dérivés qui se distinguent par la stabilité, la pharmacocinétique, le spectre et la résistance aux bêta-lactamases.

Par ailleurs, la fonction carboxylique peut être transformée en carboxylate (plus soluble) ou permettre l'obtention d'esters (prodrugs).



**Figure 9 :** Structure du noyau de base des pénicillines

## 4.3 Caractères physico-chimiques

### ➤ Solubilité

Les pénicillines sont des acides faibles peu hydrosolubles sous leurs formes acides, mais très hydrosolubles sous forme de sels de sodium ou de potassium. L'ampicilline est relativement hydrosoluble, alors que l'oxacilline et ses dérivés (cloxacilline, dicloxacilline) sont très hydrosolubles.

### ➤ **Stabilité**

Le cycle bêta-lactame est très fragile, il peut être détruit sous l'action de l'acidité gastrique et des enzymes bactériennes « bêta-lactamases ». L'ouverture du cycle bêta lactame entraîne la formation de certains métabolites électrophiles qui peuvent s'associer avec des protéines de l'organisme et être à l'origine de réactions allergiques.

Les pénicillines de semi-synthèse dont la stabilité du cycle est augmentée peuvent être administrées par voie orale (Moulin et Coquerel, 2002).

La pénicilline G est instable en milieu gastrique, seulement 1/3 de la quantité administrée oralement est absorbée, cela est expliqué par l'augmentation de l'acidité du suc gastrique. De plus, une partie de l'antibiotique est inactivée par les bêta-lactamases produites par la flore normale de l'intestin. Pour ces raisons, la pénicilline G n'est pas administrable par voie orale.

La pénicilline V est plus stable en milieu acide, ce qui permet son administration par voie orale (Yao et Moellering, 1995).

## **4.4. Pharmacocinétique des pénicillines**

### **a) Absorption**

#### ➤ **Par voie orale :**

L'acidité de l'estomac constitue un obstacle majeur limitant l'utilisation de la pénicilline G par voie orale. Cependant, les pénicillines du groupe M (oxacilline, cloxacilline), la pénicilline V, l'amoxicilline et l'ampicilline sont plus stables en milieu acide et peuvent être administrées par voie orale. Le pH acide de l'estomac favorise la forme non ionisée des pénicillines (liposolubles) qui est bien absorbée.

L'oxacilline et ses dérivés (cloxacilline, dicloxacilline) sont les plus liposolubles présentant ainsi un taux d'absorption très élevé (80 à 90 % de la dose administrée) par rapport à l'ampicilline ionisé en milieu acide dont le taux d'absorption est de 35% chez le chien (Barragry, 1994) et moins de 10% chez le cheval (Wilson, 2001).

L'amoxicilline est mieux absorbée par voie digestive que l'ampicilline et son absorption n'est pas affectée par la prise alimentaire (Barragry, 1994).

Chez le cheval, l'étude de Ducharme et al (1983) montre que l'administration orale de la pénicilline V permet de maintenir les CMI contre *Streptococcus equi* et *Streptococcus zooepidemicus* pendant 325 min à la dose de 66.000 UI/kg et pendant 349 min à la dose 110.000 UI/kg. Selon Schwark et al (1983), l'administration per os de 110.000 UI/kg de pénicilline V, toutes les 8 h, est une approche valable pour une médication à long terme chez cet animal.

➤ **Par voie parentérale (IM ou SC) :**

La majorité des pénicillines sont rapidement absorbées lorsqu'elles sont administrées sous forme de suspension aqueuse en IM ou en SC. la Cmax est obtenue après 15 à 30 min.

La vitesse d'absorption et la durée d'action dépendent de la forme pharmaceutique utilisée, notamment l'emploi de la forme « retard ».

La voie intramusculaire donne des concentrations efficaces plus tardives mais plus prolongées par rapport à la voie intraveineuse.

Aussi le site d'injection influence la biodisponibilité de l'antibiotique, chez le dromadaire l'absorption au niveau du muscle semi tendineux est très importante par rapport au muscle glutéal ou au niveau de l'encolure (Oukessou, 1995).

L'administration de 4,166 mg/kg en IV d'ampicilline longue action chez le dromadaire, la chèvre et le mouton. La concentration plasmatique maximale enregistrée chez le dromadaire (0,8µg/ml) est trois fois plus élevée que celle de la chèvre (0,26µg/ml) et du mouton (0,28µg/ml), et a atteint beaucoup plus lentement (Tmax=50min), contre seulement 2,10min chez la chèvre et 2,30min chez le mouton (Al Nazawi, 2003).

Pour être efficaces, les concentrations sanguines obtenues, par voie orale ou parentérale, doivent être supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) des germes en question.

## **b) Distribution**

Les pénicillines se fixent aux protéines plasmatiques à des degrés variables. Les pénicillines sont des acides faibles, en milieu basique (sang : pH= 7,4) et la forme ionisée hydrosoluble prédomine. Par conséquent, les pénicillines se concentrent très bien au niveau plasmatique et extracellulaire donc elles ne pénètrent pas dans la cellule et elles n'atteignent pas le noyau et ne se fixent pas sur l'ADN. Donc, elles n'ont aucune propriété mutagène ou cancérigène.

La pénétration tissulaire est faible surtout pour les tissus faiblement vascularisés. La pénicilline G reste, en grande partie, dans le compartiment extracellulaire puisque son volume de distribution ne dépasse guère 0,2 l/kg chez toutes les espèces animales.

Le caractère hydrosoluble des pénicillines assure une pénétration importante dans les liquides biologiques (épanchements liquidiens synoviales, cavités séreuses), notamment pour les molécules peu liées aux protéines plasmatiques (ampicilline, pénicilline G), par opposition aux pénicillines plus liposolubles, plus fortement liées aux protéines plasmatiques (oxacilline, cloxacilline). La pénétration dans le liquide céphalo-rachidien est faible à médiocre, les meilleurs taux sont obtenus avec l'ampicilline. Le passage de la barrière hémato-céphalique peut être augmenté en cas de méningite (Schliamser, 1988). La pénicilline G diffuse dans le poumon, le foie, le rein, le muscle et le placenta (Yao et Mollering, 1995).

## **c) Elimination**

Les pénicillines sont faiblement métabolisées dans l'organisme, elles ne subissent pas de transformations au niveau du foie.

Ces substances semblent être diminuées de toxicité hépatique. Les pénicillines sont en grande partie éliminées par voie urinaire sous forme inchangée. La pénicilline G est essentiellement éliminée par voie urinaire (60 à 80%), par filtration glomérulaire (20%) et surtout par sécrétion tubulaire (80%) à l'exception de la nafcilline qui est éliminée par voie biliaire.

Le mécanisme de l'excrétion rénale inclut la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active. Ce dernier mécanisme est sujet d'une compétition avec le probénicide qui occupe les récepteurs de pénicillines. Ceci explique l'association conjointe de certaines pénicillines et le probénicide pour assurer une action antibactérienne prolongée (Cafruny, 1977; Moller et al., 1982).

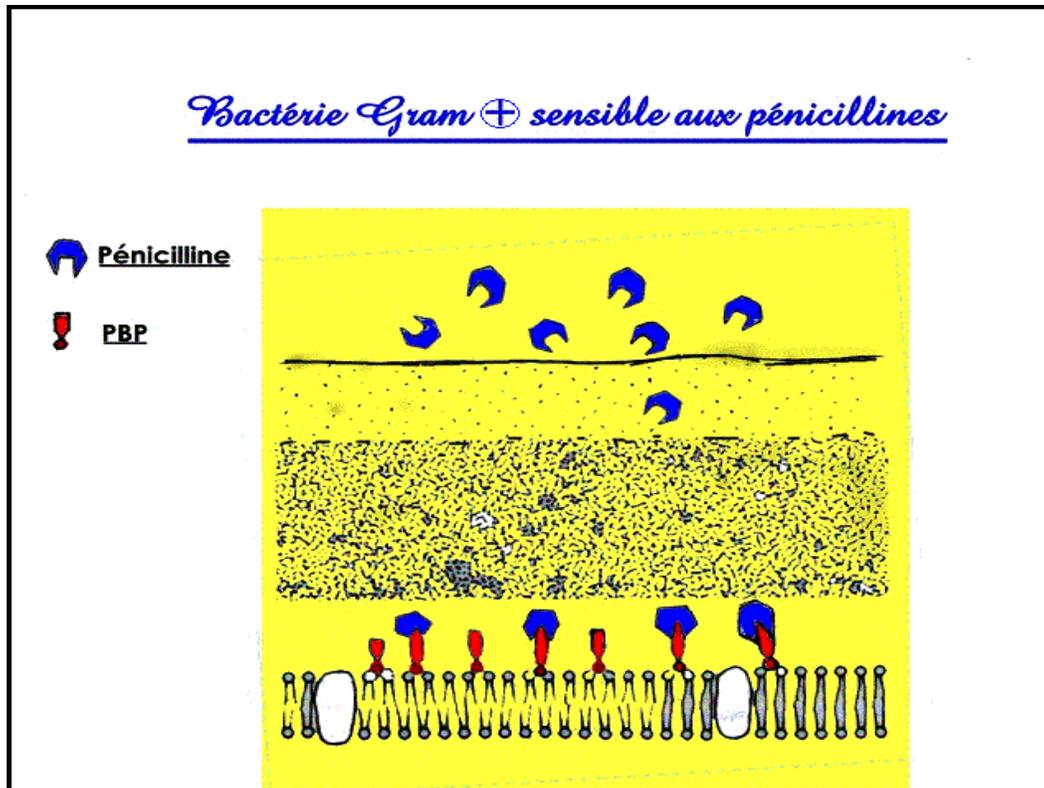
Une partie des aminopénicillines peut être réabsorbée au niveau du tractus urinaire comme cela a été démontré pour l'ampicilline chez le veau (Nouws et al., 1982)

Le dysfonctionnement des reins peut retarder l'excrétion des pénicillines, mais leur marge de sécurité est très large et ne justifie pas l'ajustement des doses chez des sujets souffrant d'une insuffisance rénale (Parry, 1987).

#### **4.5. Mécanisme et spectre antibactérien**

Chaque cellule bactérienne contient un nombre important de protéines enzymatiques, appelées PBP (Penicillin binding proteins), impliquées dans le métabolisme et l'incorporation du peptidoglycane dans la paroi bactérienne (Waxman et Strominger, 1983 ; Prescott et al, 2000). Les pénicillines interviennent durant l'étape finale de la biosynthèse des peptidoglycanes qui sont des constituants essentiels à l'intégrité de l'enveloppe bactérienne. Cela provoque une augmentation de la pression osmotique qui, en entraînant un afflux de liquide, est responsable de la lyse bactérienne (Hammond et Lambert, 1987) d'où l'effet bactéricide des pénicillines. Les pénicillines doivent rejoindre leur cible au niveau de la face interne de la paroi (espace peri-plasmique). Cet accès est direct pour les bactéries à gram-positif (Figure 10).

Par contre, elles doivent emprunter les passages ménagés par les porines au niveau de la membrane externe des bactéries à gram-négatif pour rejoindre l'espace péri-plasmique.



**Figure 10 : Mécanisme d'action des pénicillines sur les bactéries à Gram-positif (Boulahmouz, Lyktini ; 2004)**

Les pénicillines sont connues de manière générale par un spectre d'activité relativement étroit dirigé essentiellement contre les bactéries Gram positif.

La pénicilline G est très active contre plusieurs espèces de bactéries à Gram-positif et quelques cocci à Gram-négatif (Prescott et Baggot, 1988). Les espèces bactériennes habituellement sensibles ( $CMI \leq 0,25\mu\text{g/ml}$ ) sont: *Streptococcus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Moraxella*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Treponema*, *Borrelia* et *Leptospira*.

La pénicilline V a le même spectre antibactérien que la pénicilline G, sauf qu'elle est moins active sur *Neisseria gonorrhoeae* (Yao et Moellering, 1995).

Les pénicillines résistantes aux pénicillinases ont été initialement introduites pour faire face aux infections causées par les staphylocoques producteurs de pénicillinases.

Les aminopénicillines ont un spectre antibactérien relativement plus large que celui des pénicillines naturelles (pénicillines G et V). Elles sont actives aussi bien sur les bactéries à Gram-positif que sur celles à Gram-négatif. Ces antibiotiques ont été initialement développés pour lutter contre *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Shigella*, *Salmonella*, *Listeria* et *Haemophilus* (Weinstein, 1999). Leur activité sur les entérobactéries et sur *Listeria monocytogenes* est supérieure à celle de la pénicilline G (Yao et Moellering, 1995).

Toutefois, sur les bactéries Gram-positives et les bactéries anaérobies, les aminopénicillines ont une activité légèrement inférieure (Prescott et al., 2000). Ces pénicillines sont également peu ou pas actives sur *Klebsella*, *Proteus* indole-positif et *Pseudomonas aeruginosa* (Prescott et Baggot, 1988).

Les pénicillines anti-*Pseudomonas* ont un spectre large du fait qu'elles agissent sur un grand nombre de bactéries à Gram-négatif, y compris *Pseudomonas* (Powell et Wilson, 2000). Cependant, leur activité sur les bactéries Gram-positif est relativement limitée et inférieure même à celle de la pénicilline G (Barragry, 1994).

#### **4.6. Les associations avec les pénicillines.**

Les associations possibles des pénicillines avec d'autres antibiotiques sont :

**Les aminosides** : action complémentaire et synergique.

**Les quinolones** : action synergique.

**Les inhibiteurs des bêta-lactamases** : action synergique.

Les associations des pénicillines et les antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, chloramphénicol, macrolides) sont à éviter car elles donnent lieu à un antagonisme in vitro : l'antibiotique bactériostatique en inhibant la multiplication des germes, rend ainsi ceux-ci moins sensibles à l'action bactéricide des pénicillines (Harlod et al., 1955).

Pour pallier au problème posé par la synthèse des pénicillinases et par la sensibilité des pénicillines classiques à ces enzymes, les chercheurs ont mis au point des substances qui inhiberaient ces enzymes, ce qui permettrait de les protéger et, par conséquent, de les rendre plus efficaces au plan thérapeutique. Ainsi, plusieurs composés analogues à l'acide pénicillanique ont été essayés. Parmi ces produits, l'acide clavulanique, le sulbactame et le tazobactame sont les plus actifs et les plus exploités en thérapeutique en les associant à certaines pénicillines (Aswapokee et Neu, 1978; Barragry, 1994; Moosdeen et al, 1988).

#### **4.7. Indications**

Les pénicillines sont des antibiotiques bactéricides qui bloquent la biosynthèse de la paroi des bactéries, elles sont fréquemment utilisées pour traiter ou prévenir les infections locales et générales à germes sensibles.

##### **❖ La pénicilline G**

En médecine vétérinaire, les utilisations thérapeutiques de la pénicilline G sont très nombreuses. Chez le cheval, la procaïne-pénicilline G est l'antibiotique le plus utilisé lors des infections bactériennes à Gram-positif (Rose et Love, 2004).

Ce médicament est efficace contre les infections streptococciques et clostridiales et, secondairement, contre l'actinobacillose et les infections anaérobies (Prescott et Baggot, 1988).

De même, la pénicilline G est l'antibiotique de choix en première intention contre les infections respiratoires supérieures et parfois profondes du cheval (Maillard, 2004), les péritonites, les abcès intra-abdominaux, certaines infections urinaires (en association avec la gentamicine) et la pneumonie du poulain, etc. (Wilson, 2001).

Chez les carnivores, la pénicilline G peut être prescrite contre les maladies causées par les streptocoques, les clostridies et les leptospires.

Chez les ruminants, la pénicilline G est utilisée, en première intention, contre les infections causées par les clostridies, les corynébactéries, l'anthrax, les leptospires, les listeria et contre les mammites streptococciques. Chez ces espèces, la pénicilline G peut être secondairement utilisée pour traiter la pasteurellose, la kérato-conjonctivite et les infections dues aux germes anaérobies (Prescott et Baggot, 1988; Rebhun et deLaHunta, 1982).

#### ❖ **La pénicilline V**

La pénicilline V est plus stable en milieu acide que la pénicilline G, ce qui permet son administration par voie orale, notamment chez les carnivores et le cheval.

#### ❖ **Pénicillines résistantes aux pénicillinases**

La dicloxacilline est disponible soit sous forme sodique, très soluble, pour utilisation orale, surtout chez le chien, soit sous forme de benzathine cloxacilline pour infusion intramammaire. De plus, son utilisation par instillation locale s'est révélée très efficace contre la conjonctivite bovine due à *Moraxella bovis* (Buswell et Hewett, 1983).

Chez le cheval, ces pénicillines peuvent être prescrites contre les infections locales ou systémiques dues aux staphylocoques pénicillino-résistants (producteurs de bêta-lactamases) (Rose et Love, 2004).

#### ❖ **Les aminopénicillines**

Les indications cliniques des aminopénicillines sont semblables à celles de la pénicilline G, en plus ces antibiotiques peuvent être très utiles dans le traitement d'un grand nombre de maladies causées par les bactéries à Gram-positif et à Gram-négatif.

Chez les bovins, l'administration orale de l'ampicilline permet de traiter les infections colibacillaires et salmonelliques.

Son administration en IM est bénéfique contre les maladies respiratoires bovines (Prescott et Baggot, 1988).

De plus, l'ampicilline est considérée comme la pénicilline la plus efficace dans le traitement des infections intestinales et urinaires causées par des germes sensibles à cet antibiotique (Prescott et Baggot, 1988 ; Barragry, 1994).

Chez le cheval, l'ampicilline peut être préconisée en cas de pleuropneumonie aiguë et de péritonite et, secondairement, en cas de mammite, mais en association à un aminoside (Gentamicine, Amikacine) ou à une céphalosporine (Céphalotine, Céfazoline) (Wilson, 2001).

Chez la volaille, l'ampicilline et l'amoxicilline peuvent être prescrites en cas de colibacillose, de pasteurellose, de salmonellose ou d'entérite nécrotique. Les doses quotidiennes recommandées sont de 20 à 40 mg/kg par voie orale ou 10 à 20 mg/kg en injection IM ou SC pendant 3 à 5 jours (Villate, 1997 ; Mogenet et Fedida, 2004).

#### ❖ **Pénicillines anti-*Pseudomonas***

Ces pénicillines ne sont administrées que par voie parentérale (IV ou IM). En revanche, certaines préparations commerciales de Carbencillines, absorbables par voie orale ont été mises au point. Il s'agit notamment de la phénylcarbencilline et de la Carbencilline indanylsodique, destinées à lutter contre les infections causées par *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia Coli*, *Proteus*, *Streptococcus faecalis* et d'autres entérobactéries (Ball et al., 1978).

### **4.8. Résistance**

Ces médicaments sont parmi les antibiotiques les plus fréquemment utilisés aussi bien en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. Comme tout antibiotique, les pénicillines sont exposées à la résistance aux bactéries.

La résistance bactérienne peut être soit naturelle, soit acquise. La résistance naturelle concerne les souches de bactéries qui, au départ, sont résistantes à l'antibiotique.

C'est le cas de *Klebsiella* qui présente une résistance vis-à-vis des pénicillines, car cette bactérie synthétise naturellement des pénicillinases. Cela est connu et prévisible.

Mais le souci gênant, c'est la résistance acquise dans le cas où elle concerne des bactéries initialement sensibles à l'antibiotique, mais qui deviennent progressivement résistantes. C'est le cas de *Staphylococcus aureus* pour lequel, au début, toutes ses souches étaient sensibles à la pénicilline G, alors qu'actuellement 90% d'entre elles sont capables de produire des pénicillinases. De même, *Escherichia coli* était très sensible à l'ampicilline durant les années 70. Aujourd'hui, seules 50% de ses souches le sont encore. La résistance des bactéries est obtenue par :

#### **a) Imperméabilisation**

Elle est due à l'altération des porines et se rencontre chez les bactéries à Gram-négatif. Ce processus intéresse surtout les bêta-lactames trop hydrophiles (pénicillines et céphalosporines à large spectre). Ceci les empêche de diffuser à travers la membrane bactérienne externe.

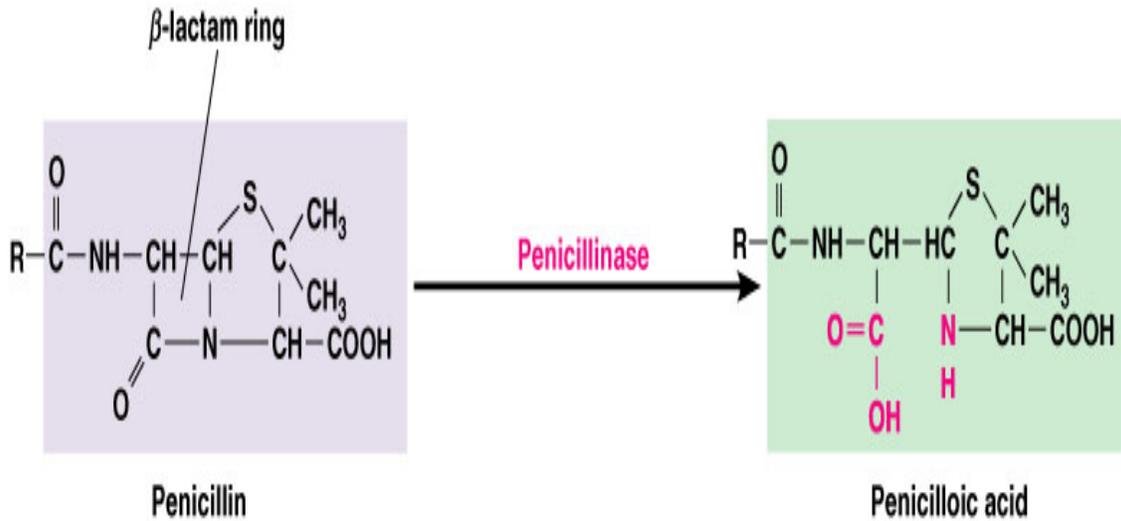
#### **b) Altération des PBP**

Une altération des PBP peut réduire leur affinité pour les bêta-lactames. Ce type de mécanisme se retrouve dans les souches de staphylocoques dites «résistantes à la méthicilline» et de streptococcus pneumoniae (Hakenbeck et al, 1980), alors il entraîne une résistance à toute la classe des bêta-lactames.

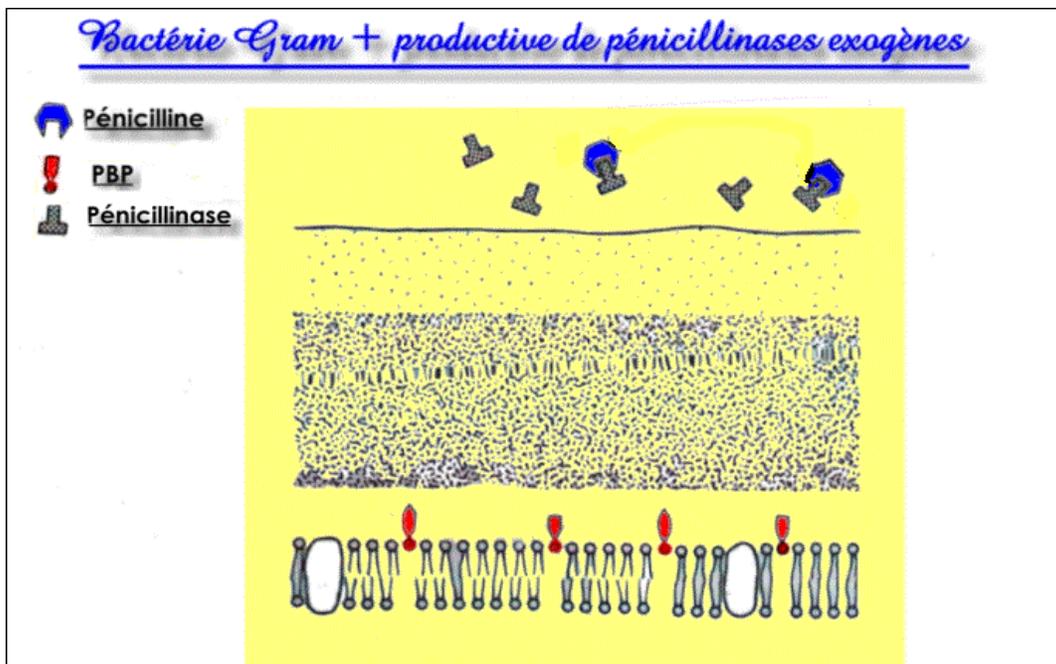
#### **c) Bêta-lactamases**

La production par les bactéries des enzymes hydrolysant l'antibiotique constitue le mécanisme de résistance le plus courant. Ces enzymes sont secrétées au dehors dans le cas des bactéries à Gram-positif (Figure 12), mais maintenues dans l'espace péri-plasmique dans le cas des bactéries à Gram-négatif.

Il s'agit de protéases à sérine active qui appartiennent à quatre classes A, B, C et D, qui se lient aux bêta-lactames avec plus d'affinité que les PBP et rendent l'antibiotique totalement inactif (Figure 11) (Quintiliani et Courvalin, 1995).



**Figure 11 : Inactivation des bêta-lactames par les pénicillines (Schild ; 2005)**



**Figure 12 : L'affinité des bêta-lactamases vers les pénicillines (Boulaïmouz, Lyktini ; 2004)**

#### **4.9. Les contre-indications**

Les pénicillines sont contre-indiquées en cas d'allergie rarement connue chez les animaux. Chez l'homme, il est essentiel d'évaluer soigneusement tout passé allergique rapporté par le patient, afin de déterminer s'il s'agit d'allergies IgE-médiées ou non. Pour rappel, les réactions tardives (non Ige-médiées) constituent 80-90% des réactions d'allergie aux pénicillines. Dans ce cas, il n'y a pas de contre-indication absolue à l'administration subséquente de pénicillines.

Chez les chevaux de compétition, il est interdit d'utiliser la procaïne-pénicilline G à moins de deux semaines avant la compétition.

#### **4.10. Effets indésirables**

Les pénicillines sont généralement bien tolérées, les effets indésirables sur l'hôte ne se manifestent qu'à des doses très fortes (dix fois supérieures aux doses thérapeutiques), en plus elles se concentrent très bien au niveau plasmatique et extracellulaire. Donc, elles ne pénètrent pas dans la cellule, elles n'atteignent pas le noyau et ne se fixent pas sur l'ADN et elles n'ont donc aucune propriété mutagène ou cancérigène.

Elles sont cependant la cause des réactions allergiques graves, voire mortelles. Celles-ci trouvent leur origine dans l'instabilité chimique relative des pénicillines. Ce phénomène allergique est dû à l'ouverture du cycle bêta-lactame donnant naissance à des intermédiaires électrophiles qui, associés à des protéines, produisent des complexes « pénicillinoyl-protéine » jouant le rôle d'haptènes, responsables d'accidents allergiques. On pense également que la pénicilline intacte pourrait avoir un rôle dans l'induction directe de l'allergie (Mandell et Sande, 1980).

Des réactions d'hypersensibilité sont observées (notamment chez les bovins) : réaction cutanées, œdème angioneurotique, fièvre médicamenteuse, vasculite, maladie éosinophilique et anaphylaxie.

L'administration prolongée de l'ampicilline par voie orale de 12 mg/kg chez le veau toutes les huit heures a causée la diarrhée et malabsorption. Chez le cheval, les diarrhées constituent le principal signe (Sarasola et McKellar, 1994), les aminopénicillines perturbent la flore du côlon, leur administration orale n'est donc pas recommandée chez cet animal.

L'administration d'une forte dose de la procaïne-pénicilline G entraîne des symptômes nerveux avec incoordination, ataxie et excitabilité.

#### **4.11. Résidus**

Les résidus des pénicillines constituent un danger pour le consommateur des denrées animales (lait et viandes) issues d'animaux traités. Si les teneurs résiduelles habituelles dans les viandes sont insuffisantes pour sensibiliser un individu, celles qui sont retrouvées dans le lait pourront déclencher une allergie (urticaire et problèmes cutanés), notamment chez l'enfant. Ainsi, la présence de traces de pénicilline peut gêner la fermentation dans l'industrie laitière notamment l'industrie fromagère.

Selon le comité mixte FAO/OMS (commission du Codex Alimentarius de 1993), la dose journalière admissible (DJA) pour la pénicilline G est fixée à 30µg/personne/jour et sa LMR est de 50µg /kg pour le foie, le rein et le muscle et de 4µg/kg pour le lait.

Le tableau (9) présente les limites maximales résiduelles pour les pénicillines que l'on doit retrouver au niveau des denrées alimentaires d'origine animale.

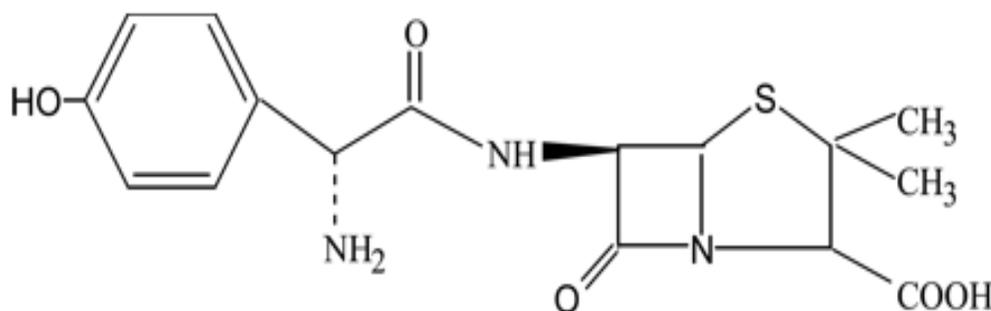
**Tableau 9: limites maximales résiduelles (L.M.R) des pénicillines (EMEA ; 1999)**

Substance	LMR	Tissus
Benzylpenicilline	50µg/kg	Muscle, foie, reins, graisse
	4µg/kg	Lait
Ampicilline	50µg/kg	Muscle, foie, reins, graisse
	4µg/kg	Lait
Amoxicilline	50µg/kg	Muscle, foie, reins, graisse
	4µg/kg	Lait
Oxacilline	300µg/kg	Muscle, foie, reins, graisse
	30µg/kg	Lait
Cloxacilline	300µg/kg	Muscle, foie, reins, graisse
	30µg/kg	Lait
Dicloxacilline	300µg/kg	Muscle, foie, reins, graisse
	30µg/kg	Lait

## 5. ETUDE SPECIALE DE L'AMOXICILLINE

### 5.1. Définition

L'amoxicilline est un antibiotique très utilisé en médecine vétérinaire, elle appartient à la classe des aminopénicillines. C'est une pénicilline semi-synthétique préparée à partir de la pénicilline G par l'addition d'un groupe hydroxyle sur la chaîne latérale aminobenzyle (Figure 13).



**Figure 13 : Structure de l'amoxicilline**

Cette substance a l'avantage d'être très bien absorbées par voie orale, mais le souci c'est qu'elle est inactivée par les bêta-lactamases. Pour pallier cet inconvénient, certaines préparations commerciales d'amoxicilline contiennent des inhibiteurs de ces enzymes, comme l'acide clavulanique (White et al, 2004).

L'amoxicilline est un antibiotique bactéricide à large spectre active aussi sur les bactéries à Gram-positif et celles à Gram-négatif.

### 5.2. Propriétés physico-chimiques

L'amoxicilline est une dérivée de l'ampicilline, le nom chimique :

Acide-6-[2-amino-2-(p-hydroxyphényl) acétamido]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thiazabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylique.

La formule moléculaire est :  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ , son poids moléculaire est de 419,45 (USP ; 2006),

L'amoxicilline est une poudre blanc cassé ou blanche fortement hygroscopique. Son pKa varie entre 2,8 et 7,2, elle est légèrement soluble dans l'eau et dans le méthanol et insoluble dans le carbone tétrachloride, et dans le chloroforme (USP; 2007).

L'amoxicilline est une pénicilline dont la fonction bêta-lactame est relativement stable grâce au groupement aminé et au groupement carboxylique. Ainsi, elle résiste à l'acidité gastrique et s'absorbe très bien au niveau intestinal lorsqu'elle est administrée par voie orale (Reynolds, 1993).

### **5.3. Mécanisme et spectre antibactérien**

- **Mécanisme d'action**

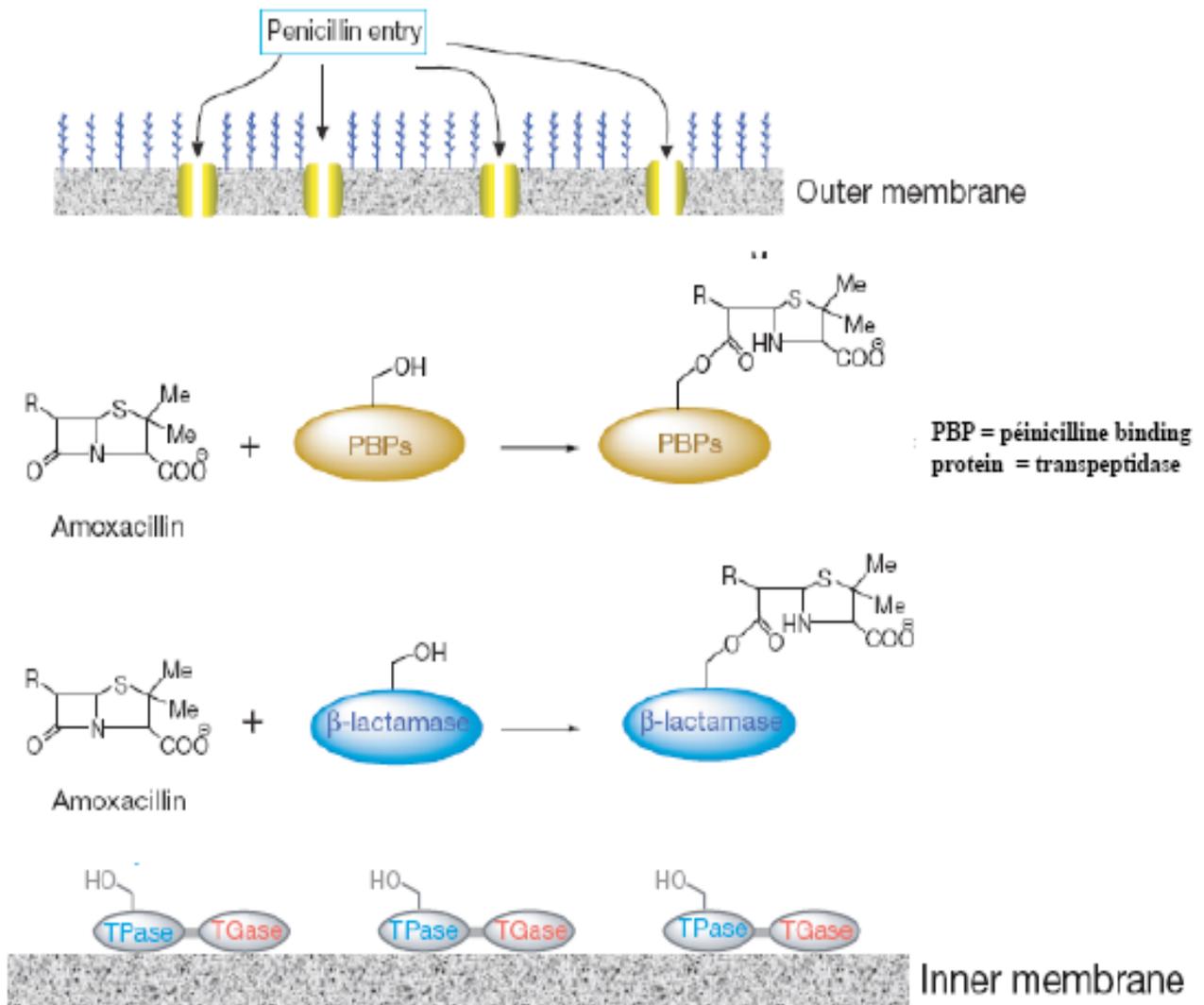
L'amoxicilline a la capacité d'inhiber certaines protéines enzymatiques, appelées PBP (Penicillin binding proteins), impliquées dans le métabolisme et l'incorporation du peptidoglycane dans la paroi bactérienne (Waxman et Strominger, 1983; Prescott et al, 2000).

L'amoxicilline intervient durant l'étape finale de la biosynthèse des peptidoglycanes, qui sont des constituants essentiels à l'intégrité de l'enveloppe bactérienne.

Les peptidoglycanes forment un assemblage de plusieurs unités de N-acétyl-glucosamine et de N-acétyl-muramate (ou acide N-acétyl-muramique), auxquelles sont liées des chaînes peptidiques courtes. La dernière étape de la biosynthèse de la paroi bactérienne consiste à détacher le résidu alanine terminal et à former des peptides de liaison avec la chaîne peptidique adjacente.

Comme la structure du cycle bêta-lactame de l'amoxicilline est similaire à celle du D-alanyl-D-alanine, les transpeptidases bactériennes agissent sur le cycle bêta-lactame de la même manière.

Le complexe pénicillinoyl-transpeptidase ainsi formé est très stable, ce qui empêche la libération de l'enzyme pour de nouvelles réactions. Donc, en présence de l'amoxicilline, les transpeptidases sont inactivées et les liaisons ne peuvent plus se former. Par la suite, tous les précurseurs intermédiaires s'accumulent dans le cytoplasme. Il en résulte une augmentation de la pression osmotique qui, en entraînant un afflux de liquide, est responsable de la lyse bactérienne (Hammond et Lambert, 1987).



**Figure 14 : Mécanisme d'action de l'amoxicilline (Schild ; 2005)**

De plus, la lyse de la cellule bactérienne implique un autre type d'enzymes bactériennes de surface appelées autolysines. Ainsi, l'effet de l'amoxicilline (qui inhibe la biosynthèse de la paroi), associé à l'activité continue des autolysines aboutit finalement à la rupture de la cellule bactérienne.

- **Spectre antibactérien**

L'amoxicilline est un antibiotique bactéricide avec un spectre antibactérien relativement plus large que celui des pénicillines naturelles (pénicillines G et V). Elle est active aussi bien sur les bactéries à Gram-positif que sur celles à Gram-négatif. Les aminopénicillines ont été initialement développés pour lutter contre *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Shigella*, *Salmonella*, *Listeria* et *Haemophilus* (Weinstein, 1999). Leur activité sur les entérobactéries et sur *Listeria monocytogenes* est supérieure à celle de la pénicilline G (Yao et Moellering, 1995).

Toutefois, sur les bactéries à Gram-positif et les bactéries anaérobies, les aminopénicillines ont une activité légèrement inférieure (Prescott et al., 2000). En règle générale ils sont inactifs sur les bactéries de genre *Pseudomonas*, *Proteus* et *klebseilla* (Puyt, 2001).

L'amoxicilline est sans valeur dans le traitement des infections à staphylocoques et autres micro-organismes élaborant les bêta-lactamases. Pour pallier cet inconvénient, certaines préparations commerciales d'amoxicilline contiennent des inhibiteurs de bêta-lactamases, comme l'acide clavulanique (White et al, 2004).

L'amoxicilline est un antibiotique à large spectre, il est actif sur la plupart des bactéries à Gram-positif et Gram-négatif isolées des animaux domestiques. Son activité a été démontrée in vitro et in vivo sur plusieurs germes dont les CMI sont présentées dans le tableau (10).

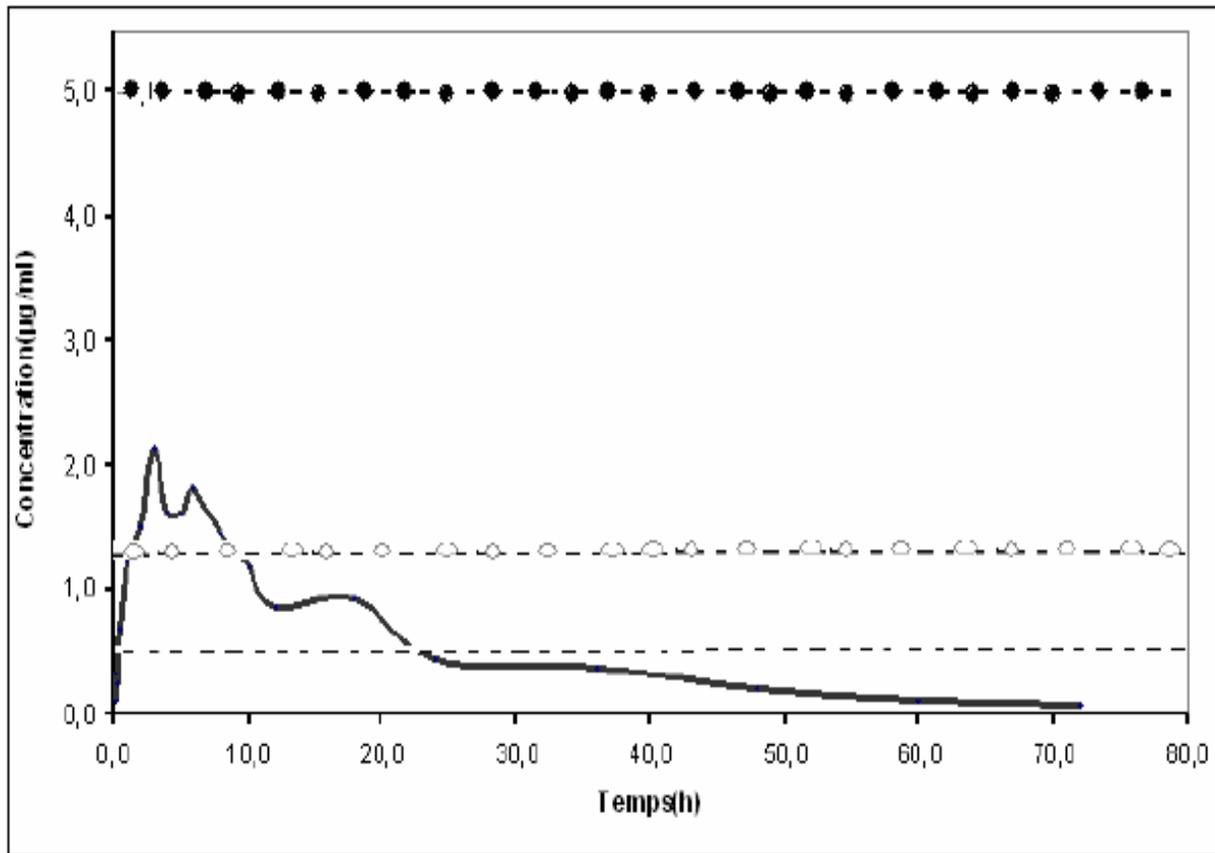
*Pasteurella*, *Brucella*, *Sphaerophorus*, *Hemophilus*, *Fusiformis*, *Bacillus Anthracis*, *Streptococcus D*, *Staphylococcus*, *Clostridia*, *Erysipelothrix*, *Streptococcus*, et *Corynebacteria* sont très hautement sensibles à l'amoxicilline (CMI <0,5µg/ml). Cependant, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Treponema* et *Moraxella* représentent les bactéries sensibles avec des CMI comprises entre 0,5 et 1,25µg/ml.

Les bactéries modérément sensibles (1,25<CMI<5µg/ml) sont représentées par *Escherichia* et *Bordetella*, le dernier groupe contient les bactéries résistantes avec des CMI > 5µg/ml : *Pseudomonas*, *Klebsiella* et *Proteus* (indole positif) et *Staphylococcus* Producteur des bêta-lactamases (Yeoman, 1977).

**Tableau 10: Classement des bactéries sensibles à l'amoxicilline selon la CMI (Yeoman, 1977)**

Groupe	Gram négatif	Gram positif	CMI
CMI <0,5µg/ml		<i>Bacillus Anthracis</i>	0.25
	<i>Pasteurella</i>	<i>Streptococcus D</i>	0,1-0,5
	<i>Brucella</i>	<i>Staphylococcus</i>	0,05-0,2
	<i>Sphaerophorus</i>	<i>Clostridia</i>	0,05
		<i>Erysipelothria</i>	0,02
	<i>Hemophilus</i>	<i>Streptococcus</i>	0,01-0,1
	<i>Fusififormis</i>	<i>Corynebacteria</i>	0,01-0,02
0,5<CMI<1,25µg/ml	<i>Proteus mirabilis</i>		1,25-2,5
	<i>Salmonella</i>		0,25-1,25
	<i>Treponema</i>		0,8
	<i>Moraxella</i>		0,4-2,5
1,25<CMI<5µg/ml	<i>Bordetella</i>		5,0
	<i>Escherichia</i>		5,0
CMI >5µg/ml	<i>Pseudomonas</i>		500
	<i>Klebsiella</i>	<i>Staphylococcus</i>	250
	<i>Proteus (indole +)</i>	<i>Producteur de Penase</i>	2,5-250

Les CMI de l'amoxicilline ne sont pas encore déterminées chez le dromadaire. Selon Bellali (2006) la concentration plasmatique maximale en amoxicilline chez cet espèce est de 1,96 µg/ml. En effet, elle couvre largement le spectre des bactéries sensibles, dont *Salmonella*, *Pasteurella*, *Hemophilus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* non producteur de pénicillinase, *Clostridium* et *Corynebacterium*. En revanche, elle reste sans effet sur les germes moyennement sensibles à l'amoxicilline, particulièrement *Echerichia coli*.



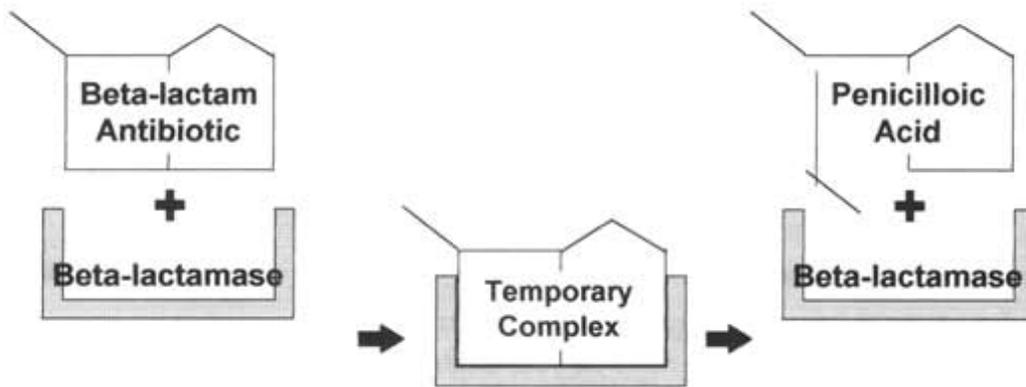
**Figure 15 :** Comparaison des CMI avec la concentration plasmatique de l'amoxicilline chez le dromadaire (Bellali, 2006)

- CMI des bactéries insensibles ;
- CMI des bactéries sensibles ;
- - - CMI des bactéries très sensibles.

#### 5.4. Résistance à l'amoxicilline

L'amoxicilline est dégradée par les bêta-lactamases ou pénicillinases, Ces enzymes brisent le cycle bêtalactame et les rendent inactives sur les bactéries (Figure 16).

Il a été reconnu, depuis une quarantaine d'années, que ces dernières enzymes sont élaborées par certaines souches de staphylocoques, ce qui leur permet d'acquérir une résistance vis-à-vis de ces antibiotiques. Par la suite, la capacité de produire les bêta-lactamases a été confirmée chez d'autres bactéries comme *Pseudomonas*, *Proteus* (*indole* +), *Klebsiella*, etc.



**Figure 16 : Mécanisme d'action des bêta-lactamases sur l'amoxicilline (Pozzi et Ben-David, 2002)**

Une étude effectuée en Italie chez le porc a montré une augmentation progressive de la résistance de *Pasteurella multocida* et *Actinobacillus pleuropneumoniae* vis-à-vis de l'amoxicilline entre 1995 et 2000 (Pozzi et Ben David, 2002).

La résistance des bactéries à Gram-négatif (*Haemophilus*, *Pasteurella*, et les entérobactéries, etc.) est due à la production des bêta-lactamases à médiation plasmidique (plasmide R).

## **5.5. Pharmacocinétique de l'amoxicilline**

### **5.5.1 Chez le dromadaire**

Les études en matière de la cinétique de l'amoxicilline chez le dromadaire restent encore insuffisantes en comparant avec d'autres espèces animales (Tableau 11).

La pharmacocinétique de l'amoxicilline base a été étudiée chez quatre dromadaires après une administration intramusculaire à la dose de 15 mg/kg (Bellali, 2006). Elle montre que la disposition de cet antibiotique n'est pas identique chez le dromadaire et les ruminants.

L'absorption de l'amoxicilline a été plus lente chez le dromadaire ( $T_{1/2ka}=1,21 \pm 0,41h$ ) que chez le mouton (0,09h), la chèvre (0,63h) (Craigmill et al., 1988) et la vache (0,60 h) (Nows et al., 1986).

Le pic des concentrations plasmatiques ( $C_{max} = 1,96 \mu g/ml$ ) a été inférieur à celui rapporté chez les autres espèces, ceci pourrait s'expliquer par un volume de distribution plus élevé chez le dromadaire.

Le volume de distribution de cet antibiotique chez le dromadaire (348 ml/kg) est proche de celui de la chèvre et de la vache, un peu plus élevé que celui du mouton. Cela suggère une large distribution tissulaire de l'amoxicilline. Par ailleurs, le  $V_{ss}$  de l'amoxicilline est deux fois plus élevé que celui de la pénicilline G (Oukessou et al., 1990), ce qui s'explique par le caractère plus lipophile de l'amoxicilline.

Le temps de demi-vie d'élimination de l'amoxicilline (10,85 h) est proche de celui des bovins (8,8 h) (Nows et al., 1986).

L'administration intraveineuse de 10 mg/kg de poids vif de l'amoxicilline chez le dromadaire a montré que la clairance corporelle de l'amoxicilline a été cinq fois plus faible et son temps de demi-vie d'élimination trois fois plus long chez le dromadaire que chez les autres ruminants (Oukessou, 1996).

**Tableau 11: Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline chez le dromadaire**

Dose/Voie (mg/kg)	Forme de l'amoxicilline	T <sub>1/2el</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (ml/kg)	Cl (ml/min/k)	AUC (µg.h/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (h)	MRT (h)	Référence
10 IV	Sel sodique	4,16	936	2,26	79,42	-	-	2,16	(Oukessou, 1996)
10 IV	Sel sodique	1,15	543,4	5,43	30,1	-	-	-	(Al-Nazawi, 2005)
20 orale	Trihydrate	1,34	-	-	14,1	3,11	2,1	-	
15 IM	Trihydrate	10,85	-	-	39,96	1,96	4,31	18,8	(Bellali, 2006)

### 5.5.2 La pharmacocinétique de l'amoxicilline chez les autres espèces

Plusieurs études ont fait l'objectif de l'étude pharmacocinétique de l'amoxicilline chez de nombreuses espèces domestiques (Tableau 12).

➤ **Administration et Absorption**

L'amoxicilline peut être administré par différentes voies ; IM, IV, SC, intramammaire et orale.

L'absorption de l'amoxicilline varie selon les espèces et aussi en fonction de la formulation, chez le chien la biodisponibilité est de 76,8% en utilisant une suspension. Par contre, elle est moins 64,2% en utilisant des comprimés à raison de 20 mg/kg d'amoxicilline trihydrate per os (kung et wanner, 1994).

La présence de la fonction amine dans la structure de l'amoxicilline empêche l'ouverture du cycle bêta-lactame en milieu acide, ce qui rend cette substance plus active par voie orale. Elle est absorbée grâce à un transport actif au niveau de l'intestin.

La biodisponibilité orale de cette molécule chez le cheval varie entre 5,3 et 10,4% (Wilson, et al., 1994), cette biodisponibilité est souvent meilleure et n'est pas affectée par la prise alimentaire (Barragry, 1994), l'absorption de ce médicament est aussi influencé par l'âge chez les bovins, La biodisponibilité après administration de 10 à 20 mg/kg de poids vif chez des veaux de deux semaines est de 34 à 36%( Soback et al., 1987).

L'administration de 10 mg/kg d'amoxicilline trihydrate par voie intramusculaire chez le mouton et la chèvre et les résultats ont montré qu'il n'y a pas de différences significatives concernant le taux d'absorption chez les deux espèces.

#### ➤ **Distribution**

Chez la plupart des animaux domestiques, l'étendue de la distribution de l'amoxicilline dans l'organisme est semblable à celle de la pénicilline G (Vd varie de 0,2à 0,3l/kg) (Baggot, 1980).

Cet antibiotique diffuse très bien dans les organes bien vascularisés et dans les liquides corporels extracellulaires, mais traverse difficilement les barrières biologiques. Ainsi, la diffusion à travers les méninges reste faible, mais peut être améliorée en cas d'inflammation (Huber, 1988), aussi elle n'arrive pas au niveau des fluides de l'oeil et de la prostate (USP, 2007).

Le volume de distribution varié aussi selon l'âge, chez des chevaux adultes il est de 0,33 l/kg (wilson, 1988), par contre il peut atteindre 0,37 l/kg chez des poulains de 6 à 7 jours d'âge (Baggot, 1988).La fixation aux protéines plasmatiques chez le cheval varie entre 37 et 38%. L'amoxicilline se concentre au niveau des urines et la bile avec une concentration thérapeutique efficace sur *E.coli* et *salmonella*. Elle se distribue également au niveau des tissus, avec une concentration efficace sur les bactéries à Gram-positif et à Gram-négatif qui lui sont sensibles.

➤ **Métabolisme et élimination**

L'amoxicilline est en majeure partie éliminée sous forme inchangée dans les urines, 10 à 25% d'amoxicilline est excrété sous forme d'acide pénicilloïque. Elle est, comme les autres pénicillines, essentiellement éliminée par sécrétion tubulaire et accessoirement par filtration glomérulaire. Une partie de ces médicaments peut être réabsorbée au niveau du tractus urinaire comme cela a été démontré pour l'ampicilline chez le veau (Nouws et al., 1982). Par ailleurs, les atteintes rénales sévères augmentent le temps de demi-vie plasmatique de ces antibiotiques, ce qui impose le réajustement de leurs posologies (Parry, 1987).

La clairance est importante chez la chèvre 11,4ml/min/kg et elle est de 10,1ml/min/kg chez le mouton (Craigmill, 1992) et moins chez le cheval 5,7ml/min/kg (Baggot, 1988). Ces résultats peuvent être expliqués en partie par la différence des fonctions rénales chez ces espèces.

La clairance de l'amoxicilline chez le porc est approximativement 50% plus lente que ce qui a été rapporté pour les pénicillines G et V (Castillo et al, 1995). Cette caractéristique est intéressante pour l'administration orale, car elle augmente la durée du séjour de l'antibiotique dans l'animal. La constante d'élimination trouvée dans cette étude est 20% plus lente que ce qui a été rapporté pour cette espèce par Lashev et Pashov (1992).

Espèce	Dose/Voie (mg/kg)	Forme de l'amoxicilline	T1/2el (h)	Vss (ml/kg)	Cl (ml/min/kg)	AUC (µg.h/ml)	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)	MRT (h)	Référence
Chien	20 IV	Sel de sodium	1,3	-	-	-	-	-	1,6	Küng et Wanner (1994)
	20 per os		1,4	312	3,4	106	-	-		
cheval	15 IV	Sel de Sodium	1,34	490	1970	63,71	-	-	-	Montesissa et al. 1988
	15 IM		1,69	490	1970	42,46	12,88	0,69	-	
Mouton	10 IV	Sel de sodium Trihydrate	0,77	220	10,1	16,73	-	-	-	Craigmill et al., (1988)
	10 IM		16,18	-	511,3	24,71	1,31	1,15	-	
Chèvre	10 IV	Sel de sodium Trihydrate	1,115	470	11,41	14,91	-	-	-	Craigmill et al., (1992)
	10 IM		5,94	-	849	11,96	1,2	1,84	-	
Vache	10 IM	Trihydrate	8,8	-	5,85	28,5	2,6	2,6	-	Nouws et al., (1986)
Veau (5mois)	10 IM	Trihydrate	2,9	-	6,72	24,8	1,9	3,8	-	
Veau 4 semaines	10 IV	Trihydrate	5,8	-	3,13	53,2	2,4	6	-	
Poulet	10 per os	Trihydrate	9,16	-	4	15,35	160,4	1	12,26	Anadon et al., (1996)
Pigeon	100 IM	Trihydrate	-	-	-	-	5,04	0,9	-	Dorrestein et al (1986)
Porc	15 IV	Trihydrate	0,77	450	9,25	27,9	77,2	-	-	Castillo et al., (1998)

**Tableau 12:** Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline chez les différentes espèces domestiques

## **5.6. Toxicité et effets secondaires**

Les antibiotiques sont des médicaments anti-bactériens d'origine naturelle, produits à partir des champignons ou des bactéries ou obtenus par synthèse ou semi-synthèse. Ils ont en principe une toxicité sélective, c'est-à-dire qu'ils sont toxiques pour les bactéries mais non pour l'organisme ; ce qui malheureusement n'est pas toujours vrai.

Comme pour tout médicament actif, les antibiotiques sont susceptibles de provoquer des accidents plus ou moins importants. Ces accidents doivent être bien connus par le prescripteur afin d'être pris en compte dans le choix de la prescription et dans le suivi des sujets malades.

L'amoxicilline ainsi que les pénicillines sont considérées comme des antibiotiques peu toxiques. Les effets indésirables sur l'hôte ne se manifestent qu'à des doses très fortes (dix fois supérieures aux doses thérapeutiques), chez la souris la DL50 était supérieure à 5000 mg/kg et aussi supérieure à 20000 mg/kg chez le chien.

L'administration orale de 750 mg/jour pendant 5 jours n'a engendré aucun signe de toxicité chez le chat. L'administration chez le chien de 200, 500 et 2000 mg/kg/jour de l'amoxicilline pendant 6 mois n'avait aucune répercussion ni sur le poids, ni sur l'appétit. De même, l'examen des paramètres biochimiques, hématologiques et des urines n'a révélé aucun changement, ainsi que lors de l'examen nécropsique (Thomas et Keef, 1977).

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature allergiques comparables à toutes les pénicillines, surtout en médecine humaine. Ce phénomène est dû à l'ouverture du cycle bêta-lactame donnant naissance à des intermédiaires électrophiles qui, associés à des protéines, produisent des complexes « pénicillinoyl-protéine » jouant le rôle d'haptènes, responsables d'accidents allergiques (Mandell et Sande, 1980).

Chez les animaux, l'allergie aux pénicillines est un phénomène relativement rare et de faible intensité. Les animaux présentent une réaction d'hypersensibilité modérée avec urticaire et augmentation de la température. Ce phénomène est moins fréquent en cas d'utilisation orale des pénicillines (Prescott et Baggot, 1988).

Les effets toxiques sont plus rares : l'amoxicilline est un médicament dont le niveau de toxicité est très faible par n'importe quelle voie d'administration.

Ceci résulte de son mécanisme d'action spécifique sur le peptidoglycane qui fait défaut au niveau de la cellule animale.

Des diarrhées bénignes ont été observées chez les carnivores et chez le veau suite à une administration orale prolongée de l'amoxicilline. Ces diarrhées sont probablement due à la perturbation de la flore gastro-intestinale ou au phénomène de malabsorption.

Chez le cheval, l'amoxicilline perturbe la flore du côlon. Son administration orale n'est donc pas recommandée chez cet animal (Prescott et Baggot, 1988).

### **5.7. Usage thérapeutique**

L'amoxicilline est un antibiotique bactéricide à large spectre active aussi sur les bactéries à Gram-positif que celle à Gram-négatif, elle est utilisée lors des infections périodontales chez le chien causées par des bactéries aérobiques et anaérobiques. Ainsi elle est indiquée lors des infections de la peau à *Staphylococcus*, *E. coli*, *Pasteurella*, et *Streptococcus* ainsi que les infections septicémiques, respiratoires et urinaires (USP, 2006).

Chez la volaille, l'amoxicilline peut être prescrit en cas de colibacillose, de pasteurellose, de salmonellose ou d'entérite nécrotique. Les doses quotidiennes recommandées sont de 20 à 40 mg/kg dans l'eau de boisson ou 10 à 20 mg/kg en injection IM ou SC pendant 3 à 5 jours (Villate, 1997 ; Mogenet et Fedida, 2004).

En thérapeutique vétérinaire, l'amoxicilline-acide clavulanique est utilisable oralement chez les monogastriques et chez les jeunes ruminants.

Cette formulation est bénéfique dans le traitement de certaines infections bactériennes cutanées ou urinaires. Elle peut être aussi indiquée, chez le veau, contre la colibacillose et la salmonellose (Tableau 14).

L'association de l'acide clavulanique et l'amoxicilline a été initialement développée pour faire face aux bactéries productrices de bêta-lactamases (White et al, 2004).

Elle permet l'extension du spectre d'activité à des germes pathogènes importants comme la plupart des *Escherichia coli*, *Salmonella*, quelques *Proteus*, *Bacteroides fragilis* et autres bactéries anaérobies (Prescott et Baggot, 1988).

De plus, cette association a prouvé une grande efficacité contre un ensemble d'infections dont, notamment, celles qui sont causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis* (Antan et al, 2002), le recours à cette association n'est cependant indiqué que lorsque il y a la présence de germes résistants à une aminopénicilline, du fait de la production d'une bêtalactamase, est démontrée ou suspectée.

Chez le dromadaire l'amoxicilline est utilisée dans le cas des infections respiratoires, l'anthrax, les entérites et les infections pyogènes (Tableau 13).

Chez les petits animaux, l'amoxicilline est utilisée à la dose de 20 mg/kg par voie orale ou systémique pour le traitement des infections respiratoires, digestives, Urogénitales et cutanées (Minner et Keefe, 1977).

**Tableau 13: Activité de l'amoxicilline in vitro vis-à-vis des germes pathogènes chez le dromadaire (Yeoman, 1977)**

Pathologie	Bactérie Responsable	CMI90 (µg/ml)
Respiratoire	Streptocoques	0,1-0,5
Charbon bactérien	<i>Bacillus anthracis</i>	0,25
Entérite	<i>Salmonella</i>	0,25-1,25
Pasteurellose : Entérite+pneumonie	<i>Pasteurella multocida</i>	0,1-0,5
Infection pyogène	<i>Corynebacterium pyogenes</i>	0,01

**Tableau 14: Efficacité clinique de l'amoxicilline chez les animaux domestiques (Yeoman, 1977)**

Espèce	Infection	Nombre de cas	Efficacité (%)	Germes isolés
bovin	respiratoire	78	83	<i>Strept., E.coli, Proteus, Staph, Pseudomonas, Klebsiella</i>
	Digestive	38	84	<i>E.coli, Proteus, Strept.faecalis</i>
	Urogénitale	24	87	<i>E.coli, Proteus, Strept.faecalis, Klebsiella</i>
	Mammites aigue	33	83	<i>Strept.agalactiae Strept.uberis., E.coli, Proteus, Staph</i>
	Générale	69	88	<i>Strept, E.coli, Proteu, Staph</i>
	digitée	6	100	<i>Strept., E.coli, B.subtilis</i>
cheval	respiratoire	78	83	<i>Strept., E.coli, Bordetella</i>
	générale	24	90	<i>Strept., E.coli, Klebsiella, Staph</i>
Porc	respiratoire	78	69	<i>Strept., E.coli, Klebsiella</i>
	Digestive	38	80	<i>E. coli</i>
	Erysipèle	24	84	Erysipelotrix
	Métrite Mammite	46	96	<i>Strept, E.coli, Proteus, Klebsiella</i>

### 5.8. Contre indication et interaction médicamenteuses

L'emploi de l'amoxicilline est contre-indiqué chez les sujets allergiques à la pénicilline, ou aux céphalosporines, c'est-à-dire aux médicaments qui renferment un cycle bêta-lactame.

L'amoxicilline est contre indiquée chez les lagomorphes (lapin, lièvre) et certains rongeurs (cobaye, hamster), Elle entraîne systématiquement une entérocolite hémorragique mortelle, qu'elle soit administrée par voie orale ou injectable (Puyt, 2001).

✓ **Association déconseillée :**

Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines.

✓ **Association à prendre en compte :**

Allopurinol : risque accru des réactions cutanées.

## **5.9. Résidus**

La limite maximale résiduelle de l'amoxicilline est de 50µg/kg dans le muscle, le foie, les reins et la graisse, et de 4µg/kg au niveau du lait. Ceci est valable pour tous les animaux de production (AEMA, 1999).

Selon une étude effectuée sur les bovins, l'amoxicilline persiste dans les tissus dont le foie, les reins et le muscle pendant une longue période.

Selon la FAO et l'OMS, la dose journalière admissible (DJA) pour les pénicillines est de 30µg /personne/jour et les limites maximales résiduelles dans les tissus (foie, rein...) sont de 50µg /kg et dans le lait de 4µg/l.

Au Canada la limite maximale résiduelle (LMR) pour l'amoxicilline dans les tissus comestibles d'animaux (porc et poulet) destinés à l'alimentation humaine est de 0,01p.p.m (DMV Canada, 2007).

## **5.10. Formes pharmaceutiques**

L'amoxicilline existe sous différentes formulations à usage vétérinaire :

- ❖ **La voie orale** : Comprimé, Bolus, poudre et gouttes aqueuses.
- ❖ **La voie parentérale** : Suspension aqueuse et solution aqueuse.
- ❖ **Autres** : Suspension huileuse, intramammaire et oblet intra-utérin.

Au Maroc plusieurs spécialités à base d'amoxicilline sont commercialisées.

### **LES NOMS DEPOSES DE L'AMOXICILLINE :**

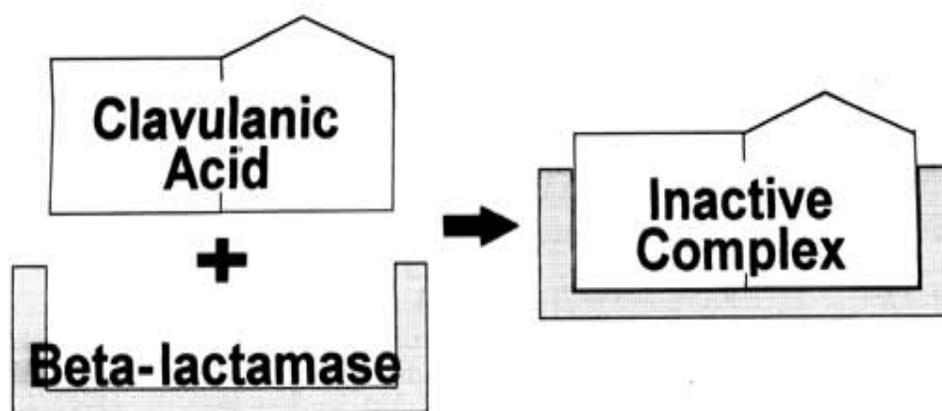
- AMOXIBIOTIC L.A (LAMAVET)
- AMOXIVAL 10 (FEDRAVET)
- AMOXIVET 50 (BCI)
- AMOXY 70 (AMCOVET)
- BIAMOX 50 (MCI)
- CLAMOXYL L.A (PFIZER)

- CLAMOXYL POUDRE SOLUBLE (PFIZER)
- GENTAMOX (BCI)
- LONGAMOX (IPV)
- NOVAMOX (NOVOVET)
- SYNULOX INTRAMAMMAIRE (PFIZER)
- VETRIMOXIN 48 HEURES (CEVA)
- VETRIMOXIN P.O (CEVA)

### 5.11. Associations

L'association acide clavulanique et l'amoxicilline a été initialement développée pour faire face aux bactéries productrices des bêta-lactamases (White et al, 2004).

L'acide clavulanique est un produit de fermentation de *Streptomyces clavuligerus*. Il a une très faible activité antibactérienne intrinsèque. Par analogie structurale avec le noyau des pénicillines, cet acide possède une grande affinité vis-à-vis des différentes pénicillinases et des céphalosporinases, à l'exception des céphalosporinases de *Bacteroides* et de *Proteus vulgaris*, sa structure chimique est semblable aux pénicillines. Quand il est présent dans l'espace extracellulaire des bactéries, il se lie et inactive compétitivement les bêta-lactamases. Ainsi, les bactéries deviennent sensibles d'avantage aux bêta-lactamines (Figure 17).



**Figure 17 : Mécanisme d'action de l'acide clavulanique (Pozzi et Ben David, 2002)**

Cette association est indiquée notamment lors (Pozzi et Ben David, 2002) :

- ❖ Des infections périodontales impliquant des bactéries aérobies et anaérobies.
- ❖ Des infections cutanées dues aux *Staphylococcus*, *E.coli*, *pasteurella* et *Streptococcus*.
- ❖ Des ostéomyélites.
- ❖ Des infections urinaires.

L'amoxicilline est ainsi associée à l'acide clavulanique dans une spécialité vétérinaire européenne (SYNULOX ND) et dans une autre américaine (CLAVAMOX ND) cette dernière est utilisée à la dose de 11 à 20 mg/kg pour l'amoxicilline et 2,75 à 5 mg/kg de l'acide clavulanique par voie orale tout les 12 heures chez le chat et le chien (USP, 2007).

*Deuxième partie*

**ETUDE**

**EXPERIMENTALE**

*MATÉRIEL*

*ET*

*MÉTHODES*

## **I. Lieu et caractéristiques des animaux utilisés lors de l'expérimentation**

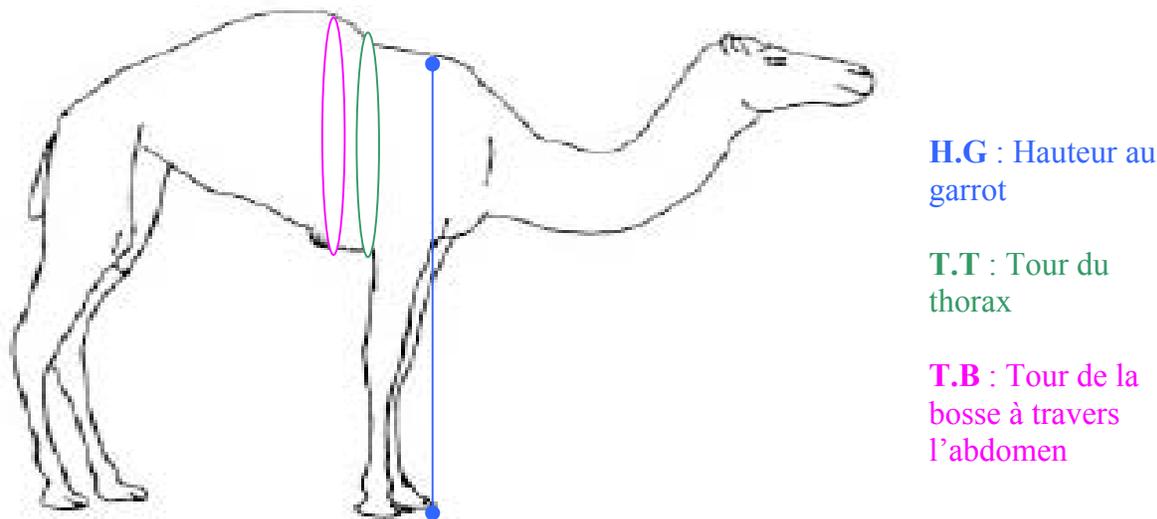
Cette étude expérimentale sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline chez le dromadaire a été effectuée sur un groupe d'animaux constitué de six dromadaires adultes, de sexe mâle et de poids moyen de 439 kg (Tableau 15). L'estimation du poids est faite selon la formule de Scharztz et Dioli (1992) (Figure 18).

Ces animaux appartenaient à un éleveur de dromadaires à 15 km à l'Est de OUARZAZATE (OUED IZZERKI), ils étaient cliniquement sains et d'un état général satisfaisant. L'alimentation est composée exclusivement d'herbe de pâturage sauf en période critique où l'éleveur apporte la paille et l'orge comme complément.

Nos sujets ont reçu par voie intraveineuse de l'amoxicilline sodique (solution injectable à 20%) en premier temps. Quatre jours après le dernier prélèvement sanguin, les animaux ont reçu la même injection en intramusculaire par le même produit.

Durant l'expérimentation, les dromadaires étaient examinés quotidiennement et aucun autre traitement ne leur a été administré.

$$\text{Poids (kg)} = \text{H.G (m)} \times \text{T.T (m)} \times \text{T.B (m)} \times 50$$



**Figure 18** : Estimation du poids corporel chez le dromadaire (Schwartz et Dioli ; 1992)

**Tableau 15 : Quelques caractéristiques des dromadaires de l'expérimentation**

<b>Identification</b>	<b>Nom</b>	<b>Age (ans)</b>	<b>Sexe</b>	<b>Poids (kg)</b>
<b>1</b>	<b>YEKKEN</b>	10	M	431
<b>2</b>	<b>ALI</b>	8	M	454
<b>3</b>	<b>M'BARK</b>	9	M	449
<b>4</b>	<b>ZERWAL</b>	8	M	417
<b>5</b>	<b>KHABBACH</b>	10	M	442
<b>6</b>	<b>AISSA</b>	8	M	440

## **II. Protocole expérimental**

### **1. Matériel utilisé dans l'expérimentation**

- Roulo-mètre ;
- Centrifugeuse ;
- Tubes héparines de prélèvement type vacutainer ;
- Tubes en plastique vide de stockage ;
- Porte tubes ;
- Congélateur de – 20°C ;
- Soudeuse plastique ;
- Pipettes et leurs embouts ;
- Seringues et des aiguilles 15 G pour injection ;
- Sachets en plastique à stockage ;
- Aiguilles et leur porte aiguilles.

### **2. Produit utilisé**

Le produit utilisé dans ce travail est à base d'amoxicilline sodique injectable (BACTOX 20 % PROMOPHARM S.A, Maroc, lot N° J0675, Péremption le 05/08 ; lot N° J0697

Péremption le 12/08 ; lot N° J1022, Péremption le 07/09). Cette spécialité contient 1g d'amoxicilline.

La dose utilisée : 15mg/kg de poids vif en I.M aussi bien qu'en IV.

### **3. Administration et prélèvements**

Les sujets sont maintenus en position décubitus sternale en fixant les deux membres antérieurs avec l'encolure dont le but d'immobiliser l'animal pour faciliter les prélèvements sanguins (Figure 19).



**Figure 19 : Méthode de contention du dromadaire et prélèvement du sang**

L'amoxicilline a été injectée pour la voie intraveineuse au niveau de la veine jugulaire au tiers supérieur de l'encolure. La dose est entièrement injectée d'un côté et l'autre côté est réservé pour les prélèvements sanguins (Tableau 16).

Par contre, pour la voie intramusculaire, les animaux ont reçu l'amoxicilline au niveau du muscle semi-tendineux, la moitié a été injectée du côté gauche et l'autre du côté droit pour ne pas provoquer une réaction tissulaire locale, la chronologie des prélèvements est représentée sur le tableau 17.

**Tableau 16: Calendrier des prélèvements sanguins pour l'administration I.V**

Date	Temps de prélèvement	Heure	
		Animal :1 ; 2 ; 3	Animal :4 ; 5 ; 6
<b><u>18/05/2007</u></b>	T0 : Prélèvement de sang	8 : 20	8 : 40
	Injection IV d'amoxicilline	8 : 22	8 : 45
	T1 : 2min	8 : 24	8 : 47
	T2 : 6min	8 : 28	8 : 51
	T3 : 15min	8 : 37	9 : 00
	T4 : 30min	8 : 52	9 : 15
	T5 : 45min	9 : 07	9 : 30
	T6 : 1h	9 : 22	9 : 45
	T7 : 1h30min	9 : 52	10 : 15
	T8 : 2h	10 : 22	10 : 45
	T9 : 3h	11 : 22	11 : 45
	T10 : 4h	12 : 22	12 : 45
	T11 : 6h	14 : 22	14 : 45
T12 : 8h	16 : 22	16 : 45	
<b><u>19/05/2007</u></b>	T13 : 12h	20 : 22	20 : 45
	T14 : 18h	2 : 22	2 : 45
	T15 : 24h	8 : 22	8 : 45
	T16 : 36h	20 : 22	20 : 45
<b><u>20/05/2007</u></b>	T17 : 48h	8 : 22	8 : 45

**Tableau 17 : Calendrier des prélèvements sanguins pour l'administration I.M**

Date	Temps de prélèvement	Heure	
		Animal :1 ; 2 ; 3	Animal :4 ; 5 ; 6
<b><u>24/05/2007</u></b>	T0 : Prélèvement de sang	9 : 10	9 : 10
	Injection IM d'amoxicilline	9 : 20	9 : 23
	T1 : 5 min	9 : 25	9 : 28
	T2 : 10min	9 : 30	9 : 33
	T3 : 15min	9 : 35	9 : 38
	T4 : 30min	9 : 45	9 : 48
	T5 : 45min	10 : 05	10 : 08
	T6 : 1h	10 : 20	10 : 23
	T7 : 1h30min	10 : 50	10 : 53
	T8 : 2h	11 : 20	11 : 23
	T9 : 3h	12 : 20	12 : 23
	T10 : 4h	13 : 20	13 : 20
	T11 : 5h	14 : 20	14 : 23
<b><u>25/05/2007</u></b>	T12 : 6h	15 : 20	15 : 23
	T13 : 8h	17 : 20	17 : 23
	T14 : 12h	21 : 20	21 : 23
	T15 : 18h	3 : 20	3 : 23
<b><u>25/05/2007</u></b>	T16 : 24h	9 : 20	9 : 23
	T17 : 36h	21 : 20	21 : 23
<b><u>25/05/2007</u></b>	T18 : 48h	9 : 20	9 : 23

Les échantillons sanguins (5 à 8 ml) ont été récupérés dans des tubes héparinés sous vide qui sont immédiatement centrifugés à 3000 tours/min pendant 15 min. Le plasma de chaque prélèvement est récupéré puis réparti en deux fractions aliquotes dans des tubes vides en plastique et emballé dans des sachets à fin d'être stocké dans un congélateur à - 20°C.

### **III. Technique analytique**

Dans ce travail, on a utilisé la méthode microbiologique pour déterminer la concentration de l'amoxicilline présente dans les différents échantillons par une diffusion sur gélose en utilisant *Sarcina lutea* ATCC 9341 (*Micrococcus luteus*) comme germe de test (Arret et al., 1971). Elle est indiquée pour la recherche et le dosage du chloramphénicol, de la pénicilline, de la streptomycine et de la néomycine (Billon et Seng ; 1979). L'amoxicilline diffuse de manière uniforme si bien que leurs concentrations sont inversement proportionnelles à la distance du disque.

#### **3.1. Matériel et produits**

- L'amoxicilline trihydrate à 98,04% sous étalonnée au LNCMV pour la préparation de la solution standard.
- Le milieu de culture : Antibiotique médium N°1(DIFCO) dont la composition est la suivante :

❖ Extrait viande bœuf .....	1,5 g
❖ Extrait de levure .....	3 g
❖ Casitone .....	4g
❖ Peptone .....	.6g
❖ Dextrose.....	1g
❖ Agar .....	15g

Ce milieu est préparé à raison de 30,5 g/l d'eau distillée et ajusté à pH : 6,6 puis stérilisé par autoclavage à 120°C pendant 20 min et stocké à +4°C jusqu'à l'usage.

- Du plasma blanc, provenant des mêmes animaux avant l'administration de l'amoxicilline, pour la préparation de la gamme-étalon et la dilution des échantillons concentrés.
- Tampon phosphate (pH : 7,9) préparé à partir de :
  - ❖ Phosphate de potassium monobasique.....0,5g
  - ❖ Phosphate de potassium dibasique.....16,7g
  - ❖ Eau distillée.....1000ml.
- Boîte de pétri en plastique (150 x 15mm) stériles.
- Cylindres en acier inoxydable (10 x 8 x 6 mm) stériles.
- Petit matériel de laboratoire (anse, Pipettes et leurs embouts etc.)

### **3.2. Mode opératoire**

#### **❖ Préparation de la suspension bactérienne**

Inoculer une suspension de *Sarcina lutea* (ATCC 934) sur gélose inclinée en tube, incubé pendant 24 h à 37° C. Conserver ensuite au réfrigérateur à + 4°C jusqu'à utilisation.

Au moment de l'analyse, les cultures ont été mises en suspension par addition de l'eau physiologique stérile et amenée par dilution à une densité optique de 1,8 à une longueur d'onde fixe ( $\lambda = 520$  nm) pour réduire les variations de la densité d'ensemencement inter-essais.

#### **❖ Préparation de la gamme d'étalonnage**

Une solution mère d'amoxicilline trihydrate a été préparée dans une solution tampon à pH 7,9 pour obtenir une concentration de 10 $\mu$ g d'amoxicilline base/ml. A partir de celle-ci, des dilutions ont été effectuées dans du plasma neutre pour obtenir une gamme de concentrations finales de 2 ; 1 ; 0,5 ; 0,1 et 0,05 $\mu$ g/ml de solution.

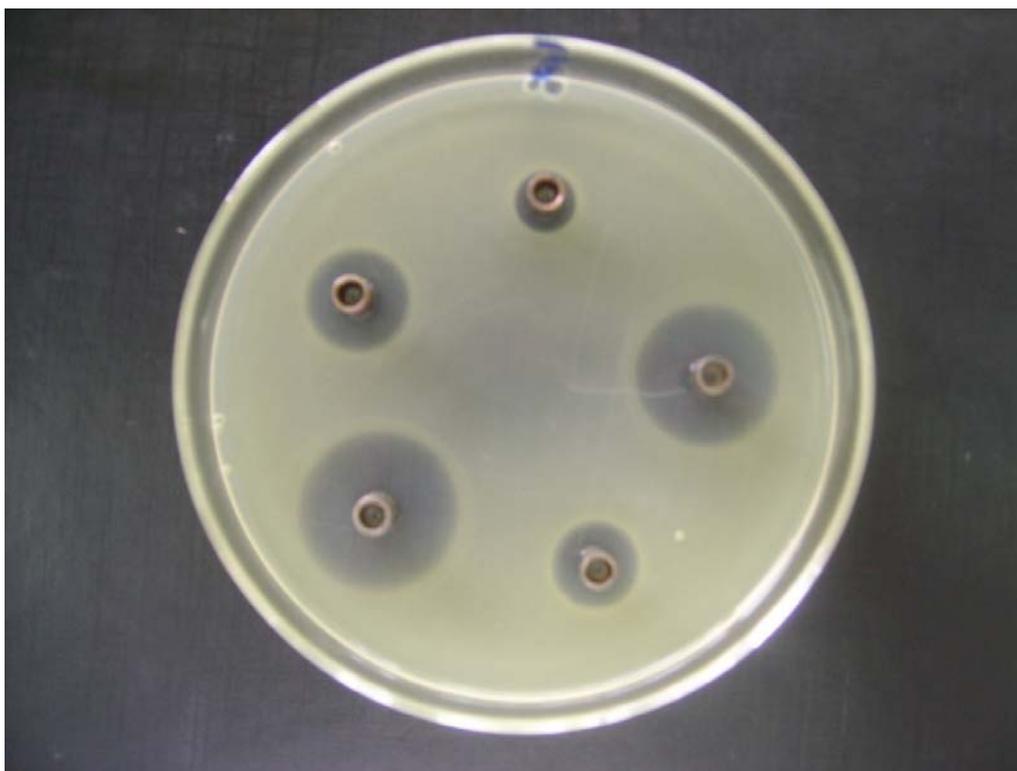
#### **❖ Préparation des boîtes de pétri**

Le milieu de culture a été chauffé à 100°C jusqu'à liquéfaction complète, puis laissé refroidir jusqu'à une température de 55°C. Ensuite, il a étéensemencé par la suspension bactérienne fraîchement préparée à raison de 1%, puis réparti dans les boîtes de pétri à raison de 20 ml/boîte. Celles-ci ont été laissées se durcir sur un support dont l'horizontalité a été préalablement vérifiée à l'aide d'un niveau à bulle d'air.

Huit cylindres en inox ont été remplis chacun par 200 $\mu$ l de l'échantillon à analyser, dont 3 ont été réservés à la gamme étalonnage. Enfin, les boîtes ont été incubées pendant 17h à 37°C.

#### ❖ Détermination des concentrations de l'amoxicilline

Au terme de la période d'incubation, les boîtes de pétri ont été récupérées et les diamètres des zones d'inhibition ( $\emptyset$ ) (Figure 20) ont été mesurés sous la loupe. La concentration de l'amoxicilline (C), dans chaque échantillon, est calculée séparément pour chaque boîte à partir de la droite de régression  $\log(C) = f(\emptyset)$  obtenue à l'aide des points de la gamme étalon pour la même boîte de pétri, ce qui réduit les variations inter-boîtes.



**Figure 20 : Photo de la boîte de pétri après incubation et apparition des zones d'inhibition de la gamme-étalon.**

#### **IV. Analyse pharmacocinétique**

Les concentrations plasmatiques de l'amoxicilline ont été analysées en utilisant un logiciel de pharmacocinétique (Yamaoka et al., 1981). Les données ont été ajustées à un modèle monocompartimental avec une constante d'absorption. Les paramètres pharmacocinétiques AUC, MRT,  $t_{1/2ka}$ ,  $t_{1/2kel}$ , Cmax et Tmax ont été calculés selon les équations décrites par Gibaldi et Perrier (1982). Les données ont été présentés sous forme de valeurs individuelles et de moyennes  $\pm$  écarts types.

*RESULTATS*

*ET*

*DISCUSSION*

# Résultats

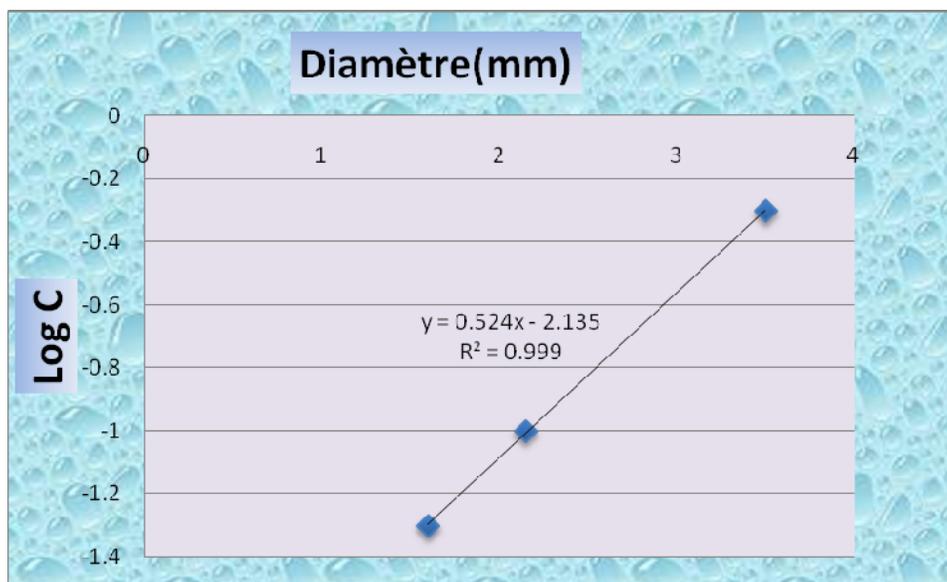
## 1. Quelques paramètres de validation de la technique analytique

La technique analytique utilisée pour la détermination de la concentration de l'amoxicilline dans le plasma du dromadaire est inspirée de celles précédemment décrites par Arrêt et al. (1971), Oukessou (1996) et Bellali (2006).

### 1.2. Linéarité

La linéarité d'une méthode d'analyse mesure la capacité de celle-ci à donner des résultats qui sont directement (à l'intérieur de certaines limites) proportionnels à la concentration (quantité) de la substance analysée dans un échantillon.

La droite de régression de  $\log(C) = f(\emptyset)$  obtenue est linéaire avec un coefficient de corrélation proche de l'unité ( $r = 0,999$ ) (Figure 21).



**Figure 21:** Courbe d'étalonnage

### **1.3. Limite de détection**

La limite de détection d'une méthode d'analyse correspond à la plus faible quantité de la substance analysée que la méthode permet de détecter.

Le seuil de détection de notre technique a été de 0,005 µg/ml.

### **1.4. Précision**

La précision d'une méthode d'analyse peut être estimée par la répétabilité (variation intrajour) et la précision intermédiaire (variation interjour) (Tableau 18).

**Tableau 18 : Paramètres de validation de la technique analytique**

<b>Concentration théorique (µg/ml)</b>	<b>Diamètres des zones d'inhibition (mm) (n = 10)</b>	<b>Répétabilité Cv (%)</b>	<b>Diamètres des zones d'inhibition (mm) pendant 3j</b>	<b>Précision intermédiaire Cv (%)</b>
0,05	16,1±0,5	3,10	19,1±1,5	7,80
0,1	21,5±1,1	5,11	22,2±1,2	5,40
0,5	34,5±0,9	2,60	18,6±0,8	4,30

Cv : coefficient de variation

## **2. Cinétique plasmatique de l'amoxicilline**

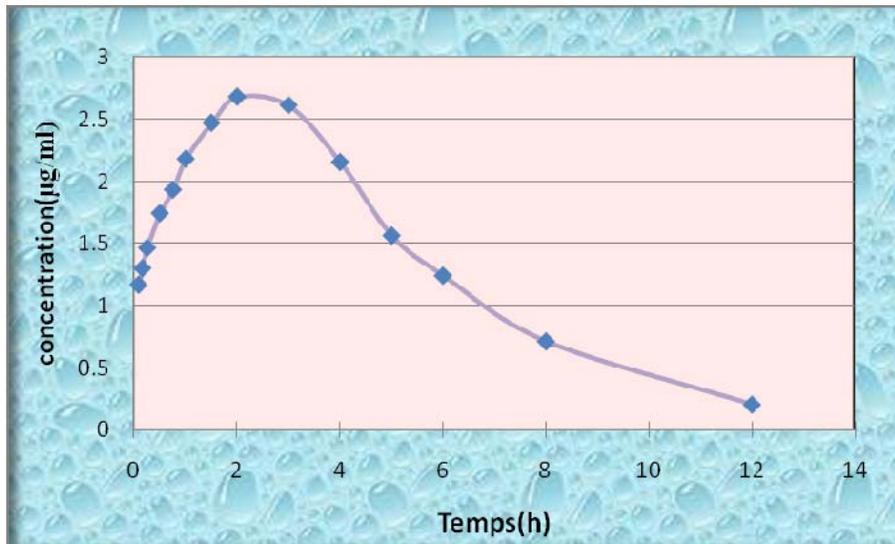
Les valeurs individuelles et moyennes des concentrations plasmatiques de l'amoxicilline obtenues après injection par voies IV et IM chez les six dromadaires sont représentées dans les tableaux 19 et 20 et leurs présentations graphiques arithmétique et logarithmique sont données par les figures 22 et 23.

**Tableau19: Concentrations plasmatiques individuelles et moyennes de l'amoxicilline (µg/ml) après administration par voie IV chez le dromadaire.**

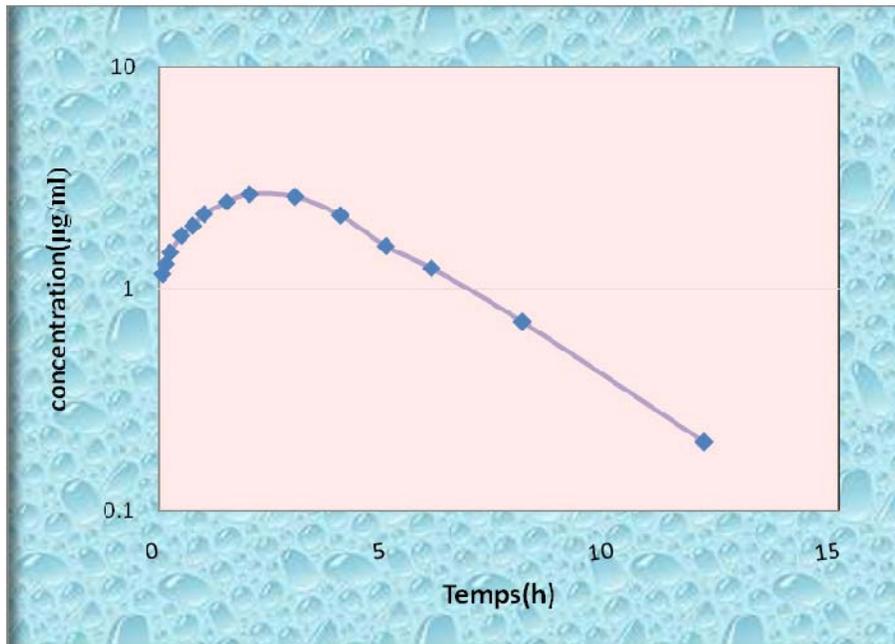
Temps	Concentrations (µg/ml)						Moyenne des concentrations
	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5	Animal 6	
T1 : 2min	80,99	87,22	89,22	81,25	79,87	83,25	83,63±3,77
T2 : 6min	52,65	54,70	64,30	62,24	51,53	61,54	57,83±5,50
T3 : 15min	31,59	32,80	36,50	42,11	30,47	38,20	35,28±4,46
T4 : 30min	19,64	22,25	22,25	25,30	18,52	20,78	21,46±2,38
T5 : 45min	15,99	18,16	16,73	17,56	14,87	16,02	16,66±1,29
T6 : 1h	14,43	15,55	14,65	13,6	13,31	13,21	14,12±0,91
T7 : 1h30min	10,66	10,36	11,06	10,68	9,54	10,14	10,41±0,52
T8 : 2h	7,80	8,90	8,09	7,99	6,68	6,98	7,74±0,80
T9 : 3h	4,55	4,90	5,11	3,01	3,43	4,13	4,18±0,83
T10 : 4h	3,90	3,70	1,89	1,72	1,78	2,01	2,50±1,01
T11 : 6h	0,84	0,84	0,14	0,13	0,21	0,10	0,38±0,36
T12 : 8h	0,07	0,07	0,03	0,07	0,01	0,02	0,05±0,01
T13 : 12h	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	-	0,02±0,01

**Tableau 20: Concentrations plasmatiques individuelles et moyennes de l'amoxicilline (µg/ml) après administration par voie IM chez le dromadaire**

Temps	Concentrations (µg/ml)						Moyenne des concentrations
	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5	Animal 6	
T1 : 5min	1,66	1,06	1,85	0,65	1,61	0,83	1,17±0,49
T2 : 10min	1,73	1,56	1,92	0,72	1,71	0,89	1,30±0,49
T3 : 15min	1,82	1,63	2,16	0,86	2,07	1,15	1,46± 0,51
T4 : 30min	1,89	1,99	2,77	1,57	2,58	1,23	1,74± 0,58
T5 : 45min	2,19	2,05	2,81	1,49	2,76	1,79	1,93±0,52
T6 : 1h	2,88	2,42	2,98	2,53	2,85	1,95	2,18± 0,38
T7 : 1h30min	3,44	2,56	3,06	2,97	3,10	2,65	2,47± 0,32
T8 : 2h	3,92	2,94	3,23	3,21	3,14	2,86	<b>2,68± 0,72</b>
T9 : 3h	3,52	2,77	3,44	2,96	3,25	2,69	2,61± 0,35
T10 : 4h	2,81	2,61	2,69	2,21	2,96	1,85	2,15± 0,41
T11 : 5h	2,15	1,76	2,07	2,14	2,14	1,26	1,563± 0,356
T12 : 6h	1,89	1,32	1,63	1,24	1,84	0,77	1,24± 0,42
T13 : 8h	1,27	0,85	0,89	0,97	0,92	0,36	0,71± 0,29
T14 : 12h	0,97	0,05	0,09	0,08	0,08	0,07	0,20± 0,37

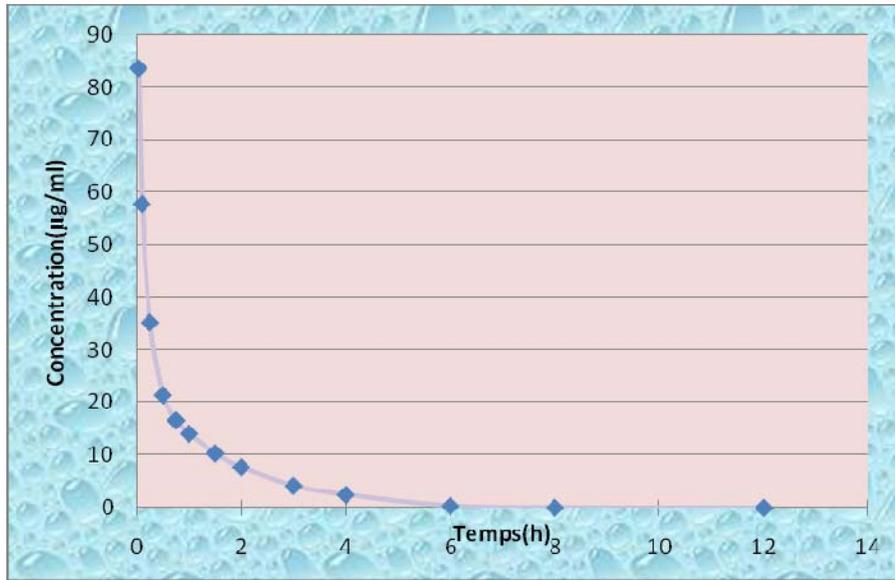


a. Échelle arithmétique

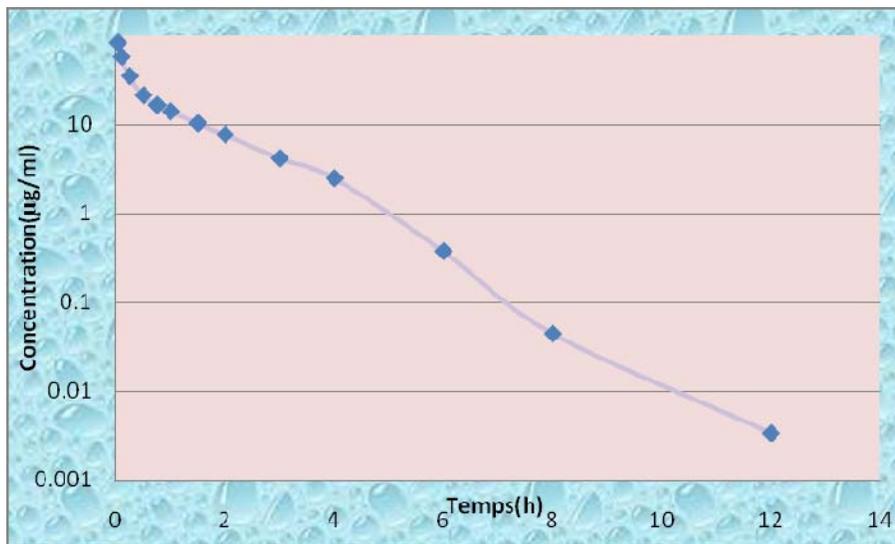


b. Échelle semi-logarithmique

**Figure 22 :** Évolution des concentrations plasmatiques en amoxicilline après administration de 15 mg/kg par voie intramusculaire chez les six dromadaires.



a. Échelle arithmétique



b. Échelle semi-logarithmique

**Figure 23 :** Évolution des concentrations plasmatiques en amoxicilline après administration de 15 mg/kg par voie intraveineuse chez les six dromadaires.

➤ **Administration par voie intramusculaire**

L'examen de la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques de l'amoxicilline montre deux phases : une phase d'absorption du médicament qui est rapide et une autre phase plus lente qui correspond à l'élimination. Le médicament est détecté dans le sang à partir de 5 minutes après l'injection ce qui indique une absorption très rapide. Les concentrations de l'amoxicilline augmentent rapidement pour atteindre une concentration maximale entre 2,938 à 3,436 µg/ml dans un délai de 2 à 3h post injection selon les individus. Ensuite, on note une diminution lente des concentrations en fonction du temps. L'amoxicilline reste indétectable dans le sang des six dromadaires 18 heures après l'administration.

Selon le Critère d'Information d'Akaike, les données pharmacocinétiques sont mieux décrites selon un modèle monocompartimental avec une constante d'absorption selon l'équation suivante :

$$C_p(t) = \frac{k_a \cdot F \cdot \text{dose}}{(k_a - k_e)V} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

Où

C<sub>p</sub> = Concentration plasmatique au temps t

k<sub>a</sub> = Constante d'absorption

k<sub>e</sub> = Constante d'élimination

F = Fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale

Dose = Dose administrée

V = Volume de distribution

Le tableau 21 résume les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline obtenus après administration de l'amoxicilline par voie IM chez les six dromadaires.

**Tableau 19: Paramètres pharmacocinétiques ajustés après administration de l'amoxicilline sodique par voie IM chez les six dromadaires**

<b>Paramètres Animal</b>	<b>F(%)</b>	<b>T<sub>1/2a</sub> (h)</b>	<b>T<sub>1/2el</sub> (h)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>MRT (h)</b>	<b>AUC (µg.h/ml)</b>
<b>1</b>	54	0,51	4,15	1,77	3,54	7,22	30,26
<b>2</b>	35	0,37	4,39	1,45	2,85	4,91	20,75
<b>3</b>	37	0,88	1,63	1,7	4,00	3,95	20,68
<b>4</b>	34	1,44	1,58	2,18	3,06	4,195	18,33
<b>5</b>	46	0,24	4,91	1,04	3,31	4,32	21,55
<b>6</b>	27	1,20	1,34	1,78	2,69	3,57	13,61
<b>Moyenne</b>	<b>39 ±9,62</b>	<b>0,77 ±0,48</b>	<b>3,00 ±1,64</b>	<b>1,65 ±0,38</b>	<b>3,24 ±0,48</b>	<b>4,69 ±1,31</b>	<b>20,86 ±5,45</b>

➤ **Administration par voie intraveineuse**

Après administration de l'amoxicilline par voie IV, les concentrations plasmatiques moyennes ont présenté une allure biphasique : une première phase très rapide et qui correspond à la phase de distribution du principe actif aux divers tissus et liquides de l'organisme. Une deuxième phase plus lente qui correspond à l'élimination. Après 18 heures, l'amoxicilline est indétectables dans le sang.

Selon le Critère d'Information d'Akaike, les données pharmacocinétiques sont mieux décrites selon un modèle bicompartimental :

$$C_p(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

Où

C<sub>p</sub> = Concentration plasmatique au temps t

A et B = ordonnées à l'origine ayant la dimension d'une concentration

α : constante apparente de vitesse de distribution

β : constante apparente de vitesse d'élimination

Le tableau 22 résume les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline obtenus après administration de l'amoxicilline par voie intraveineuse.

**Tableau 20: Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline après administration par voie IV chez les six dromadaires.**

<b>Paramètres Animal</b>	<b>T<sub>1/2α</sub> (h)</b>	<b>T<sub>1/2β</sub> (h)</b>	<b>V<sub>SS</sub> (ml/ kg)</b>	<b>V<sub>C</sub> (ml/ kg)</b>	<b>V<sub>area</sub> (ml/ kg)</b>	<b>Cl (ml/min /kg)</b>	<b>MRT (h)</b>	<b>AUC (μg.h/ ml)</b>
<b>1</b>	0,075	1,21	266	97	330	2,16	1,49	55,62
<b>2</b>	0,062	1,72	244	88	283	1,64	1,435	58,87
<b>3</b>	0,098	1,17	206	94	303	2,03	1,145	55,65
<b>4</b>	0,014	0,99	193	110	272	2,25	1,033	53,62
<b>5</b>	0,071	0,99	241	99	306	2,81	1,135	47,02
<b>6</b>	0,117	1,15	207	104	360	2,08	1,083	51,67
<b>Moyenne</b>	<b>0,072 ±0,035</b>	<b>1,21 ±0,27</b>	<b>226 ±20,71</b>	<b>99 ±7,68</b>	<b>302 ±32,04</b>	<b>2,16 ±0,23</b>	<b>1,22 ±0,19</b>	<b>53,74 ±4,07</b>

*NB : les valeurs de la clairance ont été corrigées selon la formule :  $Cl = V_{ss} \times \beta$*

*Avec  $\beta = 0,693 / T_{1/2\beta}$*

# Discussion

S'agissant d'une espèce qui vit essentiellement dans les pays sous-développés ou en voie de développement, le dromadaire a reçu peu d'importance par les chercheurs dans le domaine de la pharmacologie et l'emploi des médicaments chez cette espèce est, dans la quasi-totalité des cas, basé sur les données obtenues chez les autres ruminants. Or, le dromadaire présente des particularités physiologiques et biochimiques qui le différencient des autres ruminants (Ali et al., 1996). Ces spécificités ont des répercussions sur la cinétique et la toxicité des médicaments chez cette espèce. A titre d'exemple, de nombreux cas d'intoxication médicamenteuse ont été observés chez le dromadaire suite à l'administration de médicaments utilisés chez les bovins et apparemment non toxiques chez ces derniers (El Bahri et al., 1999).

La présente expérimentation a pour but d'étudier la cinétique de l'amoxicilline après administration par deux voies IV et IM afin de déterminer des paramètres pharmacocinétiques nécessaires à l'établissement d'un schéma thérapeutique spécifique à cette espèce.

## **1. Méthode de dosage**

L'amoxicilline est généralement dosée dans les liquides biologiques par deux méthodes principales : méthodes microbiologiques ou chromatographiques.

Les méthodes microbiologiques mettent en évidence le pouvoir inhibiteur de l'antibiotique sur une souche bactérienne sensible (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Sarcina lutea* ATCC 9341)( Arret et al., 1971 ; Al-Nazawi, 2005). Dans notre étude nous avons utilisé la méthode microbiologique, c'est une technique rapide et facile à mettre au point. La linéarité de la technique a été excellente ( $r = 0,999$ ) pour la gamme utilisée et les coefficients de variation de répétabilité et la précision intermédiaire ont été acceptables. Le seuil de détection de la technique a été de 0,005 µg/ml.

Cependant, la technique n'est pas spécifique, puisque le même mode opératoire peut être adopté pour le dosage d'un autre antibiotique (bétalactamines, phénicolés, .....).

En revanche, les méthodes chromatographiques (HPLC) sont plus spécifiques et sensibles mais plus lourdes à mettre au point. En effet, les procédures d'extraction de l'amoxicilline par l'HPLC sont assez compliquées, laborieuses et requièrent du matériel coûteux (Pires et al., 2003).

## **2. Cinétique de l'amoxicilline**

### **❖ Voie intramusculaire :**

Contrairement à d'autres études utilisant la même dose et la même voie, l'amoxicilline a été absorbée en faible quantité par voie IM dans notre étude ( $AUC = 20,86 \mu\text{g.h/ml}$ ). Cette valeur est plus faible que celle rapportée par Bellali (2006) ( $39,96 \mu\text{g.h/ml}$ ). Ceci peut être expliqué par la différence des formulations utilisées dans les deux études (amoxicilline sodique vs trihydrate).

La biodisponibilité de l'amoxicilline sodique dans notre étude a été faible (27 à 54%) avec une moyenne de  $39 \pm 9,62\%$ , mais elle est comparable à celle observée chez les bovins 34 à 36% (Soback et al., 1987).

L'absorption de l'amoxicilline chez le dromadaire est  $T_{1/2a} = 0,77 \text{ h}$  comparable à la chèvre  $0,63 \text{ h}$  (Craigmill et al., 1988) et la vache  $0,60 \text{ h}$  (Nows et al., 1986).

La concentration plasmatique maximale ( $C_{\text{max}} = 3,24 \mu\text{g/ml}$ ) a été supérieure à celle obtenue par Bellali (2006) ( $C_{\text{max}} = 1,96 \mu\text{g/ml}$ ). Ceci peut s'expliquer essentiellement par la différence des formulations utilisées. En effet, il est bien connu que les formes sodiques sont caractérisées par une absorption plus rapide que les formes trihydrates. Comparé aux résultats obtenus chez les autres ruminants, notre résultat est similaire à celui obtenu chez la vache  $3,9 \mu\text{g/ml}$  (Nows et al., 1986) et inférieure à ceux rapportés chez les petits ruminants ( $1,96 \mu\text{g/ml}$  chez le mouton et  $1,8 \mu\text{g/ml}$  chez la chèvre) (Craigmill et al., 1988).

Étant donnée la faible biodisponibilité de l'amoxicilline dans notre étude, ce principe actif est indétectable dans les prélèvements de 18 heures. Ceci explique la valeur très faible de la demi-vie d'élimination ( $T_{1/2el} = 3 \text{ h}$ ) par rapport à celle obtenue chez la même espèce par Bellali en 2006 ( $10,85 \text{ h}$ ). Le temps de demi-vie d'élimination est largement inférieur à celui décrit chez les ovins  $T_{1/2el} = 16,18 \text{ h}$  (Craigmill et al., 1988), mais plus court que celui rapporté chez les caprins  $5,94 \text{ h}$  et les bovins  $8,8 \text{ h}$  (Nows et al., 1986).

### ❖ Voie intraveineuse

La distribution de l'amoxicilline a été très rapide  $T_{1/2\alpha}=0,072h$ , ce qui signifie que l'antibiotique a diffusé très vite du compartiment central aux tissus périphériques.

Comme toutes les pénicillines, l'amoxicilline est en majeure partie éliminée sous forme inchangée dans les urines essentiellement par sécrétion tubulaire et accessoirement par filtration glomérulaire.

Dans notre étude, la clairance de l'amoxicilline chez le dromadaire a été de  $Cl = 2,16$  ml/min/kg. Cette valeur est proche de celle rapportée par Oukessou (1996) (3,39 ml/min/kg), mais inférieure à celle décrite par Al-Nazawi (2005) (8,15 ml/min/kg) et par Craigmill et al.(1988), chez le mouton (15,15 ml/min/kg) et la chèvre (17,12 ml/min/kg). Ces résultats peuvent, en grande partie, être expliqués par la différence des fonctions rénales chez ces espèces.

La cinétique de l'amoxicilline par voie IV est caractérisée par une élimination rapide. Le temps de demi-vie d'élimination ( $t_{1/2\beta} = 1,21$  h) a été plus court que 4,17 h obtenu par Oukessou, (1996) et 8,15 h par Al-Nazawi, (2005).

En revanche, le volume de distribution ( $V_{ss} = 2,26$  l/kg) est supérieur a celui rapporté par Oukessou (1996) (1,4 l/kg) et Al-Nazawi (2005) (0,815 l/kg) (Tableau 21).

**Tableau 21: Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline sodique chez différentes espèces animales.**

Espèce	Dose/Voie (mg/kg)	T <sub>1/2el</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	Cl (ml/min /kg)	AUC (µg.h/ml)	MRT (h)	Référence
Dromadaire	10 IV	4,16	0,936	2,26	79,42	2,16	Oukessou ,1996
		6,24*	1,4*	3,39*	119,3*	3,24*	
	10 IV	1,15	0,543	5,43	30,10	-	Al-Nazawi , 2005
	15 IV	1,21	2,26	2,16	53,74	1,22	<b>Présente étude</b>
Mouton	10 IV	0,77	0,22	10,1	16,73	-	Craigmill et al., 1988
		1,16*	0,33*	15,15*	25,10*		
Chèvre	15 IV	1,115	0,47	11,41	14,91	-	Craigmill et al., 1988
		1,67*	0,75*	17,12*	22,36*		

\* valeurs ajustées à une dose de 15 mg/kg de poids vif.

### 3. Activité antibactérienne de l'amoxicilline

En comparant les CMI<sub>50</sub> de plusieurs bactéries (Tableau 10) aux concentrations plasmatiques moyennes de l'amoxicilline sodique (Figure 24), on constate que ces concentrations sont largement supérieures aux CMI<sub>50</sub> de *Salmonella*, *Pasteurella*, *Hemophilus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus non producteur de pénicillinase*, *Clostridium*, *treponema*, *moraxella* et *Corynebacterium*. Toutefois, elle reste sans effet sur les germes moyennement sensibles *Echerichia* et *Bordetella* (CMI=5µg/ml). Cependant, *pseudomonas*, *klebsiella proteus* (indole+) et *Staphylococcus producteur de pénicillinase* seraient des germes insensibles à l'amoxicilline (CMI>5µg/ml), ces résultats sont obtenus après injection intramusculaire de 15 mg/kg d'amoxicilline. Tous ces germes sont sensibles en utilisant la même dose en intraveineuse (Figure 26), alors c'est une voie idéale pour le traitement des infections causées par des germes insensibles.

En revanche, le temps d'exposition des germes sensibles à l'antibiotique est l'indicateur d'efficacité requis pour l'évaluation thérapeutique (Antibiotique temps dépendant) (Amparo et Sanchez, 1990). Pour valider ces résultats il faut accompagner ce travail par d'autres études cliniques sur des animaux malades.

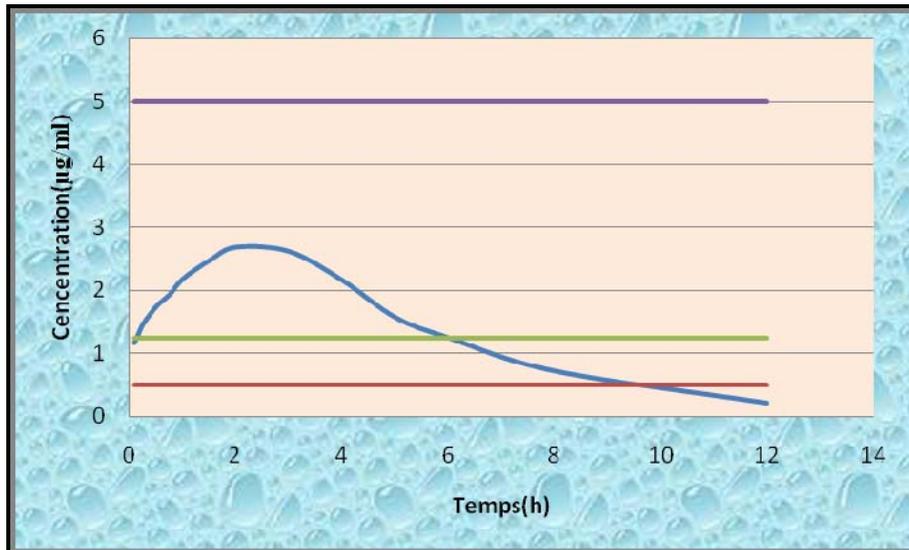
Dans la présente étude les concentrations ont été maintenues supérieures à la CMI50 des bactéries sensibles pendant environ 6h, alors qu'elles étaient de 22h dans l'étude de Bellali (2006). Cela peut être expliqué par la formule d'amoxicilline utilisée. Pour la voie intraveineuse nos résultats (4h) sont similaires à celles trouvées (3h) par Oukessou (1996).

En tenant compte des CMI obtenues l'injection de 15mg/kg d'amoxicilline sodique serait très efficace contre le charbon bactérien, les maladies respiratoires, les entérites et les infections pyogènes causés par les germes présentés sur le tableau suivant :

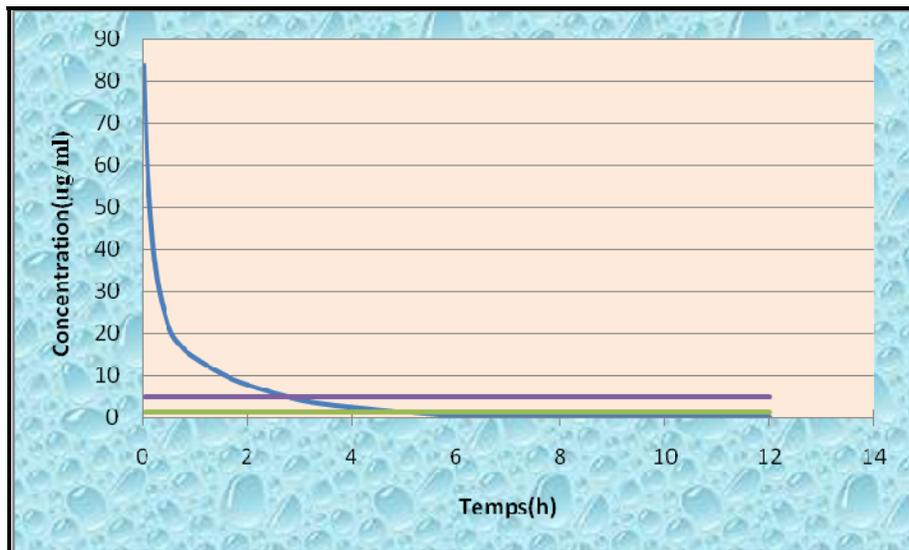
**Tableau 22: Activité de l'amoxicilline in vitro vis-à-vis des germes pathogènes chez les bovins (Yeoman, 1997)**

Pathologie	Bactérie Responsable	CMI90 (µg/ml)
Respiratoire	Streptocoques	0,1-0,5
Charbon bactérien	<i>Bacillus anthracis</i>	0,25
Entérite	<i>Salmonella</i>	0,25-1,25
Pasteurellose : Entérite+pneumonie	<i>Pasteurella multocida</i>	0,1-0,5
Infection pyogène	<i>Corynebacterium pyogenes</i>	0,01

Le souci c'est que le temps de maintien des concentrations plasmatiques de l'amoxicilline à des niveaux thérapeutiques sont très courts 6h en IM et 4h en IV. Ce qui réduit leur intérêt pour assurer une antibiothérapie à long terme et oblige le praticien à refaire plusieurs injections par jours. Cela rend la tâche plus difficile.



a- La courbe de l'intramusculaire



b- La courbe de l'intraveineuse

**Figure 24 : Comparaison des CMI<sub>50</sub> des bactéries avec les concentrations plasmatiques de l'amoxicilline en fonction du temps**

- CMI<sub>50</sub> des bactéries insensibles ;
- CMI<sub>50</sub> des bactéries sensibles ;
- CMI<sub>50</sub> des bactéries très sensibles.

## Conclusions et Recommandations

Au terme de ce travail, les conclusions suivantes peuvent être retenues :

- ❖ L'absorption de l'amoxicilline après une injection intramusculaire a été très rapide puisqu'elle a été détectable dans le prélèvement de 5 min après injection avec une concentration plasmatique moyenne de 1,168 µg/ml ;
- ❖ La biodisponibilité de l'amoxicilline a été faible ( $39 \pm 9,62$  %) ;
- ❖ La demi-vie d'élimination est courte ( $T_{1/2ka}=3,00$ h ;  $T_{1/2\alpha}= 1,21$ h), ce qui indique une élimination rapide du médicament, qui ne reste détectable que 12 heures après l'injection ;
- ❖ Les concentrations plasmatiques moyennes en amoxicilline ont été maintenues supérieures aux CMI des germes sensibles pendant environ 6h après injection intramusculaire et 4h après injection intraveineuse ;
- ❖ Une dose de 15 mg/kg de P.V. d'amoxicilline sodique administrée plusieurs fois par jour peut être efficace contre les infections à germes sensibles à l'amoxicilline notamment la salmonellose, la pasteurellose et les maladies respiratoires dues aux streptocoques.

A l'issue de la présente expérimentation, nous recommandons :

- ❖ De valider les résultats de ce travail par des études cliniques ;
- ❖ D'étudier la cinétique de l'amoxicilline par d'autres voies (orale chez le jeune) ;
- ❖ De déterminer les concentrations minimales inhibitrices des germes qui infectent le dromadaire, et ce, dans le but de proposer un schéma thérapeutique de l'amoxicilline contre ces maladies ;
- ❖ D'étudier la cinétique plasmatique d'autres antibiotiques chez le dromadaire pour comparer l'efficacité thérapeutique des différentes familles.



# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Abdennebi E.H. (2006)**

Antibactériens en médecine vétérinaire. Actes Édition Maroc, pp. 45-66.

**Abdennebi E.H., Bousfiha A., Ben Goumi M., Oukessou M. (1994)**

Etude de la pharmacocinétique et de la liaison aux protéines plasmatiques de la sulfaméthoxy-pyridazine chez le dromadaire (*Camelus dromedarius*).

Revue Elv. Med. Vet. Pay trop., 47 (1), 97-102

**Agence Européenne Des Médicaments, Commitmee for veterinary medicinal products: Penicillins, summary report (5) (1999)**

**Ali B.H. , Oukessou M., Bashir K. (1996)**

Pharmacokinetic consideration in the camel (*Camelus dromedarius*) :A Review

Comp.Biochem.Physiol, 15-19

**Ali B.H., AL-Qarawi A.A., et Hashaad M. (2003).**

Comparative plasma pharmacokinetics and tolerance of florfenicol following intramuscular and intravenous administration to camels, sheep and goats. Vet. Res. Comm. 27:457-483.

**Al-Nazawi M. (2003)**

Comparative pharmacokinetic studies on ampicillin in camels, sheep and goats Pakistan

Journal Of Biological Sciences, 11 : 1005-1008

**Amparo S. et Sanchez R . (1990)**

Basis of anti-infective therapy. Clin.Pharmacokinet, 4 : 289-304

**Anadon A. , Martenez-larranaga MR. et Diaz MJ. (1996)**

Pharmacokinetics of amoxicillin in boiler chickens, Avian pathologie (1996) 25, 449-458.

**Antan ML. Gimenez MJ. Alou L. Gomez-lus ML ( 2002)**

Increase of in vitro amoxicillin bactericidal activity by clavulanic acid against *Neisseria meningitidis* using time-kill curves. Int. J. Antimicrob. Agents 19(3): 249-250.

**Arret B., Johnson D.R. et Kirchbaum A. (1971)**

Outline of details for microbiological assays of antibiotics .Second revision  
J.Pharmaceut.Sci., 60 : 1968-1994.

**Aswapokee N. Et Neu HC. ( 1978)**

A sulfone beta-lactam compound which acts as a betalactamaseinhibitor. J. Antibiot. 31  
(12): 1238-1244.

**Atarhouch T., Rami M, Azlaf R et Dakkak A. (1999).**

Trypanosomose du dromadaire au Maroc. Atelier international FAO-IAV Maladies  
parasitaires et infectieuses du dromadaire. Rabat, 26-31 Octobre 1999.

**Awad FL, Salem AA, Fayed AA(1976)**

Studies of clinical signs observed on experimentally infected animals with pasteurella  
multocida type 1. Egyptian J Vet Sci., 13: 53-65, 1976.

**Baggot J.D. (1977)**

Principles Of Drug Disposition In Domestic Animals: The Basis Of Vet. Clinical  
Pharmacol. W.B. Saunders Company Philadelphia, Pa, Usa., 168-171.

**Baggot JD. (1988)**

Bioavailability and disposition kinetics of amoxicillin in neonatal foals. Equine Vet J 1988;  
20(2): 125-7.

**Ball AP, Gray JA et Murdoch J Mc (1978)**

Antibacterial drugs today. Batltimore university Paark Press.

**Barragry TB. (1994)**

Veterinary drug therapy. lea et Febiger, Philadelphia USA

**Belkhir J. (2005)**

Etude de la pharmacocinétique du florfénicol chez le dromadaire (*Camelus dromedarius*).

Thèse Doc. Vet. IAV Hassan II Rabat

**Bellali I. (2006)**

Etude de la pharmacocinétique de l'amoxicilline chez le dromadaire (*Camelus  
dromedarius*).

Thèse Doc. Vet. IAV Hassan II Rabat.

**Bengoumi M., Ramiche A. et Bahaddou A. (2006)**

Skin abscesses in the dromedary camel. First Conference of the International Society of Camelids Research and Development (ISOCARD), 15-17 Avril 2006, Al Ain, Emirats Arabes Unis.

**Bengoumi M. (1992)**

Biochimie clinique du dromadaire et mécanismes de son adaptation à la déshydratation. Thèse doc. es science Agr. IAV Hassan II. Rabat- Maroc.

**Bengoumi M., Riad F., Giry J., De La Farge F., Davicco M.-J., Safwate A. et Barlet J.-P. (1993)**

Hormonal Control of water and sodium in plasma and urine of camels during dehydration and rehydration. Gen. Comp. Endocrin., 89, 378-386.

**Bengoumi M. et Faye B. (2000).**

Le dromadaire face à la sous nutrition minérale : un aspect méconnu de son adaptabilité aux conditions désertiques. Rev. Séchresse, 11 (3) :155-161.

**Bengoumi M. et Faye B. (2002)**

Adaptation du dromadaire à la déshydratation. Sécheresse 13, 121-129.

**Bengoumi M., Essamadi A.K. et Faye B. (2003)**

Physico-chemical properties of caeruloplasmin and its relationship with the copper in the dromedary camels and cows. 6th meeting of the association of European Comparative Clinical Pathology. Paris. France.

**Bengoumi M., Berrada J. et Faye B. (2005)**

La santé du dromadaire : une contrainte majeure de l'élevage camelin dans les zones arides. *Animalis*. 5:30-39.

**Bengoumi M., Piro M., Achaabane M.R., El Aich A. et Araba A. (2004)**

Camel milk recording in Morocco FAO-ICAR Seminar on Camelids, ICAR Biennial session. Tunis 28-31 May, 2004.

**Bengoumi M. (2006)**

Perspectives de développement de l'élevage camelin. Journée d'étude sur le développement de l'élevage et la promotion de l'investissement dans le secteur agricole dans la région de Oued Eddahab, 19 Novembre 2006, Dakhla, Maroc.

**Berrada J., Bengoumi M. et Hidane K. (2000)**

Diarrhées néonatales du chamelon dans les provinces sahariennes du sud du Maroc : Etude bactériologique. Rev. Elev. Méd. Vét. Pays Trop., 53, 153-156.

**Boulahmouz A. et Lyktini Y. (2004)**

Elaboration d'un didacticiel sur les antibiotiques, antihelminthique et anti- inflammatoires. Thèse Doc. Vet. IAV Hassan II Rabat

**Bourin M. (1979)**

Pharmacologie générale et pratique. Edition Marketing, Editeur des Préparations des Grandes Ecoles-Médecine, Paris France.

**Buswell EJ et Hewett GR. (1983).**

Single topical treatment for bovine keratoconjunctivitis using benzthine cloxacillin. Vet. Res. 113: (2-27): 621-622.

**Cafruny EJ (1977)**

Renal tubular handling of drubs. Am. J. Med. 62 (4): 490-496.

**Chamoiseau G, Bah SO, Ahmed Vall SMO(1985)**

A case of pulmonary tuberculosis in dromedary. Rev Elev Méd Pays Trop., 38 : 28-30.

**Craigmill A., Brooks D.L., Baggot J.D., Bulcin M.S., Lane V.M., et Babish J.G. (1988)**

Pharmacokinetic of amoxicilline in sheep and goats 4th Congress European Association of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Budapest, Hungary, P. 134

**Craigmill A. et Wetzlich M. (1992)**

Comparative pharmacokinetics of amoxicillin administered intravenously to sheep and goats J.Vet.Pharmacol.Therap.15: 72-77.

**Cummings J.F., Munnell F.F., Vallenas A., (1972)**

The mucigenous glandular mucosa in the complex stomach of two new-world camelids, the llamas and guanaco. J. Morphol., 137, 71-110.

**Direction d'élevage (1998)**

Note de synthèse sur l'élevage du dromadaire au Maroc.

**DMV Canada, (2007).**

La Direction des médicaments vétérinaires (DMV), de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA), Santé Canada, N° D : 9457-5-27.

**Dorresteijn GM, van Gogh H, Rinzema JD, Buitelaar MN. (1986)**

Bioavailability and pharmacokinetics of ampicillin and amoxycillin from tablets, capsules and long-acting preparations in the homing pigeon (*Columba livia*). *Vet Pharmacol Ther.* 1986 Dec;9 (4): 394-401

**Ducharme NG. Dill SG. Shin SJ. Schwark WS. Ducharme GR. Et Beilman WW(1983)**

Phenoxymethyl penicillin in the horse : an alternative to parenteral administration of penicillin. *Can. J. Comp. Med.* 47 (4) :436-439.

**El bahri L., Souilem O. et Djihem M. (1999)**

Intoxication et interaction médicamenteuse chez le dromadaire. In : *Revue de toxicologie humaine et animale*, Tome 41, N°1. Tunis. Tunisie.

**Fassi-Fehrri MM(1987)**

Les maladies des camélidés. *Rev Sci Tech Off Int Epiz.*, 6: 315-335.

**Faye B. et Bengoumi M. (1999)**

Le guide d'élevage du dromadaire. Sanofi santé-nutrition animal, B.P. 126. 33501 Lebourne, France.

**Hakenbeck R. Tarpay M et Tomasz A. (1980)**

Multiple changes of penicillin-binding proteins in penicillin-resistant isolates of *streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. agents chemother.* 17 (3):364-371.

**Hammond SM. et Lambert PA. (1987)**

Antibiotics and antibacterial action. Edition by Edward Arnold, 1st Edition, London.

**Harlod E., Amstutz B., Douglas C., Blood.O, Cheryl L., Chrisman, Franklin M., Glenn H. (1955)**

Manuel Veterinaire Merck 7eme Edition, Rahway, 1144-1353

**Hidane K. (2007)**

Elevage camelin au Maroc : situation actuelle et perspectives de développement. Table ronde sur le développement de l'élevage camelin au Maroc. La semaine du dromadaire, 17-21 juillet 2007, Guelmim, Maroc.

**Huber W. (1992)**

Penicillins. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* ;6eme édition, 796-812

**Kawaga JKP(1985)**

An evaluation of salmonella in camels in Nigeria. *Vét Rec.*, 11: 291-292,

**Kodad S. (2004)**

Etude de la cinétique intramusculaire et de la liaison aux protéines plasmatiques du florfénicol chez le dromadaire (*Camelus dromedarius*).

Thèse Doc. Vet. IAV Hassan II Rabat.

**Kriz B. (1982)**

A study of camel pox in Somalia. J Comp Pathol., 92: 1-8.

**Kumar R., Singh A.P., Kapoor M., Rai A.K. (1998)**

Pharmacokinetics, bioavailability and dosage regimen of sulfadiazine (SDZ) in camels (*camelus dromedarius*). J. Vet. pharmacol. ther., 21, 393-399.

**Küng K. et Wanner M. (1994)**

Bioavailability of different forms of amoxycillin administered orally to dogs. Veterinary Medicine Small Animal Clinician (Supplement) 776-779

**Luciano L., Voss-Wermbter G., Behnke M., Engelhardt W.v., Reale E., 1979.**

Die struktur der Magenschleimhaut beim lama (*lama guanacoe* and *lama glama*). I. Vomägen. Gegenbouers, Morph. Jahrb., 125, 519-549.

**Mandell GI et Sande M. (1980)**

Antimicrobial agnts : pnicillins and cephalosporins. In” Goodman and gilman’s the pharmacological basis of therapeutics” Edited by Goodman and gilman et al.,6th Edition chapter 50,pp.1126-1161.

**Maillard K. (2004)**

Antibiosensibilité des principales bacteries pathologènes en France *In* “ guide de l’antibiotherapie chez le cheval”,AVEF, Pfizer Santé Animale, pp. 11-15.

**Minner W. et Keefe T. (1977)**

Amoxicillin in Small Animal Practice

Veterinary Medicine: Small Animal Clinician 767-777

**Mogenet L. et D Fedida. (2004)**

Rational antibiotherapy in poultry farming. Libourne : CEVA Santé Animale, 143 pp.

**Moller JV. et Sheikh MI. (1982)**

Renal organic anion transport system : pharmacological, physiological and biochemical aspect. Pharm. Rev. 34 (4) : 315-358.

**Montesissa C., Carli S., Sonzogni O. et Garlappi R. (1988)**

Pharmacokinetics of sodium amoxicillin in horses

Research In Veterinary Science, 44: 233-236.

**Moosdeen F, Williams JD et Yamabe S , (1988)**

Antimicrobial characteristics of YTR 830, a sulfone beta-lactamase inhibitor, compared with those of clavulanic acid and sulbactam. Antimicrob. Agents chemother. 32 (6) : 925-927.

**Moulin M. et Coquerel A. (2002)**

Pharmacologie : Connaissance Et Pratique. Masson 2<sup>ème</sup> Édition 163-192.

**Nouws JF. van Ginneken CAM. Hekaman P. et Ziv G. (1982)**

Ampicilin levels and bioavailability of five parenteral ampicilin formulations in ruminant calves. Vet . quarterly 4 (2): 62-71.

**Nouws J.F., Guelen P., Mevius D. et Driessens F. (1986)**

Age Difference In Pharmacokinetics Of An Amoxycillin Trihydrate-15% Formulation Administred Intramuscularly To Ruminants The Veterinary Quarterly, 3 : 339-342

**Ouhsine A. (1989)**

Etude de la topographie des viscères abdominaux chez le dromadaire (*Camelus dromedarius*) en decubituss sternal.

Rev.Elev.Méd.Vet.Pays trop:52(1),73-78.

**Oukessou M., Uccelli-Thomas V., Toutain P.L. (1992)**

Pharmacokinetics and local tolerance of a long-acting oxytetracycline formulation in camels. Am. J. Vet. Res. 53(9),1658-62.

**Oukessou M. (1995)**

Influence of injection site on the absorption of benzylpenicillin sodium in the dromedary J.Vet.Med.A., 42 : 431-434.

**Oukessou M. (1996)**

Pharmacocinétique de l'amoxicilline chez le dromadaire (*Camelus dromedarius*).

Maghreb Vétérinaire, 8 :19-23.

**Parry MF. (1987)**

The penicillins. Med. Clin. North Am. 71 (6): 1093-1112.

**Pires L.R., Rodrigo A., Calafatti S.C. et José Pedrazzoli J. (2003)**

HPLC determination of amoxicillin comparative bioavailability in healthy volunteers after single dose administration. J Pharm Pharmaceut Sci, 2:223-230

**Powell LL. Et SE Wilson (2000)**

The role of beta-lactam antimicrobials as single agents in treatment of intra-abdominal infection. Surg Infect.(Larchmt) 1 (1): 57-63

**Pozzi S. et Ben-David Z. (2002)**

Use of amoxycillin + clavulanic acid combination in veterinary medicine

Veterinary Medical Association Vol. 57 (2)

**Prescott J.F. et Baggot J. (1988)**

Antimicrobial Therapy In Veterinary Medicine. Blakwell Scientific Publications, Inc.

**Prescott J.F. et Baggot J. (1993)**

Antimicrobial Therapy In Veterinary Medicine . 2ème Edition ,Blackwell Scientific Publications.

**Prescott JF. Braggot JD. Et Walker RD (2000)**

Antimecrobial therapy in veterinary medecine, 3 rd Edition, Ames Iowa state University press.

**Puyt D. (2001)**

Medicaments Anti-infectieux, Edition 2001; 30-50

**Quintiliani R. Jr et Courvalin P (1995)**

Mechanisms of resistance to antimicrobiale agents. In:" Manuel of clinical microbiology" Edited by Murry et al., 6th Edition American Society S, couvalin Press, pp. 1308-1326.

**Rebhun WC et deLaHunta A. (1982)**

Diagnosis and treatment of bovine listeriosis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 180 (4): 395-398.

**Reynold S.J., (1993)**

The Extra Pharmacopeia 3eme Edition, 115-116

**Rose RJ et Love ND. (2004)**

Le traitement antibiotique. In""Manuel de pratique équine"" , Eddition francaise SPANA Maroc,pp. 680-684.

**Sahibi H. (2006)**

Maladies parasitaires du dromadaire. Journée d'étude sur le dromadaire. 05 décembre 2006, Tantan, Maroc.

**Saltin et Rose (1994)**

The racing camel. Edition Acta-physiologica. Scandinavia. Stockholm.

**Sarasola et McKellar, 1994**

Pharmacokinetics and applications of ampicillin sodium as an intravenous infusion in the horse. J Vet Pharmacol Ther 1993; 16: 63-9.

**Schwartz J. et Dioli M. (1992)**

The one-humped camel in eastern africa, 109-110.

**Schliamser SE. (1988)**

Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics. Experimental kinetic and neurophysiological studies scand. J. Infect. Dis (Suppl.55):1-61.

**Shargual L. et Yu A.B.C. (1985)**

Protein binding of drug In: "Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics", 2nd Ed, Appleton-Centry-Croft, Norwalk, Connecticut USA, 197-211.

**Thomas et Keef T. (1977)**

Toxicology studies with amoxicillin Veterinary Medicine:Small Animal Clinician, 739-742

**Toutain P.I. et Oukessou M. (1990)**

Pharmacocinétique : éléments de méthodologie. Med. Vet., 3 :195-203.

**USP dictionary of USAN and international drug names. (2006)**

Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 2006.

**USP dictionary of USAN and international drug names. (2007)**

Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 2007.

**Villate D (1997)**

Maladies des volailles, Manuel pratique, Edition France Agricole, Paris, France.

**Vitovec J, Vladik P. (1983)**

Bronchial disease of camels in Somalia. Bull Anim Hit Proc Afr., 31: 291-294.

**Wasfi I.A., Hadia. A.A.A., Amiri M.H., Gadir F.A., Bashir A.K. (1992)**

Pharmacokinetics of gentamycin in the camel. Preedings of the first international camel conference, pp: 393-396.

**Waxman DJ. et Strominger JL. (1983)**

Penicillin binding proteins and the mechanism of action of beta-lactam antibiotics. *Annu. Rev. Biochem.* 52: 825-869

**Weinstein (1999)**

The penicillins. In "The pharmacological basis of therapeutics", Edited by Wright AJ, Mayo clino. *Proceedings* 74(3): 290-307.

**White AR. Kye C. Poupard J. Pypstr R. Woonutt G. et W. Ynne B. (2004)**

Augmentin in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J. Antimicrob. Chemother.* 53 (suppl. 1): 13-20.

**Wilson R.T. (1988).**

The one-humped camel and its nutritional requirements. Séminaire du CIHEAM sur la digestion, la nutrition et l'alimentation du dromadaire, Ouargala, Algérie.

**Wilson WD. (2001)**

Rational selection of antimicrobials for use horses. *Am. Assoc. Eq. Pract. Proceedings* 47: 75-93.

**Yagil R. (1985).**

The desert camel, comparative physical adaptation, comparative animal nutrition. Ed Karger. Basel.

**Yao JDC et Moellering RCJr (1995)**

Antebacterial agents. In "Manuel of clinical microbiology" Edited by Murray et al., 6<sup>th</sup> Edition, American Society of Microbiology Press, pp. 1281-1307.

**Yeoman G. (1977 )**

Microbiology And Bioavailability Of Amoxicillin  
*Veterinary Medicine Small Animal Clinician (Supplement)*; 720-738

**Zardoune M. (2007)**

Gestion de la santé des troupeaux camélins dans le sud du Maroc. Table ronde sur le développement de l'élevage camélin au Maroc. La semaine du dromadaire, 17-21 juillet 2007, Guelmim, Maroc.

**Ziv G., Creveld C.V., Ben Zvi Z., Glickman A., Yagil R. (1994)**

Disposition kinetics of tylosin tartrate administered intravenously and intramuscularly to normal and water-deprived camels. J. Vet. Pharmacol. Ther. 18, 299-305.

**Zguigal H. (1988)**

Agioarchitecture des cavités nasales chez le dromadaire. Premier congrès vétérinaire national, 18-20 mars. Laayoune. Maroc.



## **WEBIOGRAPHIE**



**Schild L. (2005)**

Cours de pharmacologie 2005-2006, Chimiothérapie anti-infectieuse, Documentation disponible sur MyUNIL : <http://my.unil.ch/>

**USP DI, (2007). Amoxicilline. Veterinary-systemic.USP.**

[www.USP.org](http://www.USP.org)

**Ministère de l'agriculture de développement rural et des pêches maritimes (Direction d'élevage).**

[http://terrevie .ovh.org/a15.htm](http://terrevie.ovh.org/a15.htm)