

MICROFICHE ETABLI A PARTIR DE
L'UNITE DOCUMENTAIRE
N

جديدة منجزة حسب الوثيقة
رقم:

93

399

ROYAUME DU MAROC

المملكة المغربية

المركز الوطني للوثائق
CENTRE NATIONAL DE DOCUMENTATION

SERVICE DE REPROGRAPHIE
ET IMPRIMERIE

B.P 826 RABAT



مصلحة الطباعة والتصوير
ص.ب 826 الرباط

F

1

11/11/92

Variation nycthémerale des paramètres pharmacocinétiques de l'acénocoumarol chez le rat

J. ENNASSIR*[◇], M.N. LOUBARIS** & A. BENAJIBA*

(Reçu le 20/04/92 ; Accepté le 23/12/1992)

ملخص :

يهتم هذا العمل بالتغيرات اليومية لثوابت حركية الأدوية عند فئران ذكور (40) مطعمين بجرعة واحدة مقدارها 2 مغ/كغ من مادة أسينكومارول. يتم إعطاء الجرعة مرة كل 24 ساعة في فترات زمنية مختلفة : 2 صباحا، 8 صباحا، 2 زوالا و 8 ليلا. توضح دراسة الخط البياني لاختلاف ثوابت حركية الأدوية ، وخاصة تلك المتعلقة بالامتصاص المعدي المعوي للمادة ، اختلافا واضحا ولموسا خلال اليوم. بينما الكثافة القصوى والسريعة للإمتصاص تسجل بعد جرعات الليل.

الكلمات المفتاحية : تغيرات يومية- أسينكومارول- حركية الأدوية- فأر.

Résumé

Le présent travail met en évidence les variations nycthémerales des paramètres pharmacocinétiques chez 40 rats mâles traités à 2 mg/kg d'acénocoumarol en une dose unique. L'examen des valeurs des différents paramètres pharmacocinétiques et plus particulièrement celui de la résorption gastro-intestinale de l'acénocoumarol met en lumière une différence statistiquement significative au cours du nycthémer. Les concentrations maximales sont plus importantes et rapidement atteintes après les administrations nocturnes.

Mots clés : Nycthémer - Acénocoumarol - Paramètres pharmacocinétiques - Rat

Summary

The present study shows circadian variations in the pharmacocinetic parameters in 40 male rats treated with a single dose of acenocoumarol at 2 mg/kg. The values of different pharmacocinetic parameters, particularly that of gastrointestinal resorption, show weak statistically significant difference in part nycthemeral. Where as maximale concentrations has the most important and quickly reach after night period administration.

Key words : Nycthemer - Acenocoumarol - Pharmacocinetic parameters- Rat

* Laboratoire de Biochimie, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat

** Laboratoire de Toxicologie et de Recherches Médico-légales, Institut National d'Hygiène, Rabat

◇ À qui toute correspondance doit être adressée

INTRODUCTION

Dans le domaine de la chronopharmacologie, l'obligation de considérer l'influence des variations circadiennes, sur le devenir et l'effet du médicament, se fait de plus en plus pressante.

En ce qui concerne les anti-coagulants, des recherches ont été faites pour suivre les effets ainsi que la cinétique des anti-vitamines K. L'internalisation hépatique de l'acénocoumarol ou 3-(α (4' nitrophényl)- β acétyléthyl)-4 hydroxy coumarin (Sintrom) est plus rapide que sa biotransformation (1). Son élimination à partir du foie est plus lente qu'à partir du plasma (2).

Cependant, il existe une structure hépatique chez le rat qui fixe fortement le(s) énantiomère(s) d'acénocoumarol ainsi que sa distribution dans le foie en fonction du temps (3).

De même, il convient de rappeler que les vitesses relatives de carboxylation chez le rat sont similaires dans divers tissus (4).

En ce qui nous concerne, nous nous sommes intéressés à l'étude chronopharmacocinétique de l'acénocoumarol. Cette étude a pour but d'évaluer la concentration de l'acénocoumarol dans le plasma, après administration orale de la dose 2 mg/Kg, réalisée à différents moments du nyctémère.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Quarante rats mâles de souche Winstar, pesant 250 ± 10 g, sont répartis dans huit cages de 5 animaux et placés 15 jours avant le début de l'expérimentation, dans une animalerie où la température, la pression atmosphérique et l'hygrométrie sont ambiantes; les animaux reçoivent nourriture et boisson *ad libitum*. L'animalerie est à éclairage naturel, les expériences ont été réalisées en juin-juillet 1989.

L'acénocoumarol pur (CIBA GEIGY, Suisse) est mis en suspension dans une solution tampon phosphate pH = 7,4. À l'heure T_i ($i = 2h, 8h, 14h$ et $20h$), les rats sont anesthésiés avec de l'éther et l'acénocoumarol est administré oralement par tubage gastrique à la dose de 2 mg/Kg. Au point temporel T_i , nous avons effectué les prélèvements sanguins (1,5 ml de sang, soit 25 gouttes par prélèvement) par section codale. Nous avons réalisé des séries de 4 prélèvements sur chaque rat. Les échantillons sanguins coagulés sont ensuite centrifugés pendant 10 min pour isoler la partie sérique qui servira pour le dosage de l'acénocoumarol.

Extraction

1 ml de plasma et 0,05 ml d'acide chlorhydrique (3 mol/L) sont introduits dans un tube Sovirel à bouchon vissé. 5 ml de dichloro-1,2 éthane sont ajoutés. Le tube est agité mécaniquement pendant 15 min. Après 5 min de centrifugation pour séparer les phases, la couche inférieure de dichloro-1,2 éthane, aspirée à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille non bisautée, est agitée dans un nouveau tube avec 3 ml de tampon phosphate 0,1 mol/L à pH 6.

Après centrifugation et élimination de la phase aqueuse supérieure, l'extractum organique est desséché par du sulfate de sodium anhydre et évaporé à sec à 60°C sous un courant d'azote. Le résidu sec est dissout dans 0,1 ml de méthanol et un volume de 0,05 ml est injecté dans le chromatographe.

Analyse chromatographique

L'acénocoumarol a été dosé par HPLC à l'aide de :

- un chromatographe en phase liquide SP 9770 constitué d'une pompe isocratique et d'une vanne d'injection à boucle;
- un détecteur spectrophotométrique UV, à longueur d'onde variable fixée à 307 nm pour l'analyse, utilisé à la sensibilité 2,5;
- une colonne en acier inoxydable 15 x 0,48 cm (diamètre intérieur) remplie, classiquement par voie humide, de Lichrosorb RP 18.

La phase mobile est préparée à partir de 45 volumes d'eau distillée ajustée à pH 4,0 à l'aide d'un tampon acétique 0,02 mol/L et 55 volumes de méthanol. Le mélange est filtré et dégazé sur filtre GF/F (0,5 μ m).

Le débit de la phase mobile est de 1,6 ml/min ; la pression est fixée à 318 bars, atténuation à 64 ; la vitesse du déroulement du papier est réglée à 0,25 cm/min et la longueur d'onde à 307nm.

Une solution mère à 100 mg/L d'acénocoumarol est préparée dans le méthanol. La gamme étalon est préparée dans les mêmes conditions que les échantillons à analyser.

Tous les réactifs acide chlorhydrique, acide acétique, acétate de sodium, hydrogénophosphate de sodium, sulfate de sodium anhydre, dichloro 1,2 éthane et méthanol utilisés sont de qualité pour analyses (MERCK).

RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. Dosage de l'acénocoumarol dans le plasma

Les résultats obtenus, illustrés par la figure 1, montrent l'évolution de la concentration plasmatique en acénocoumarol aux quatre points temporels.

Les concentrations maximales sont plus importantes et rapidement atteintes après les administrations nocturnes.

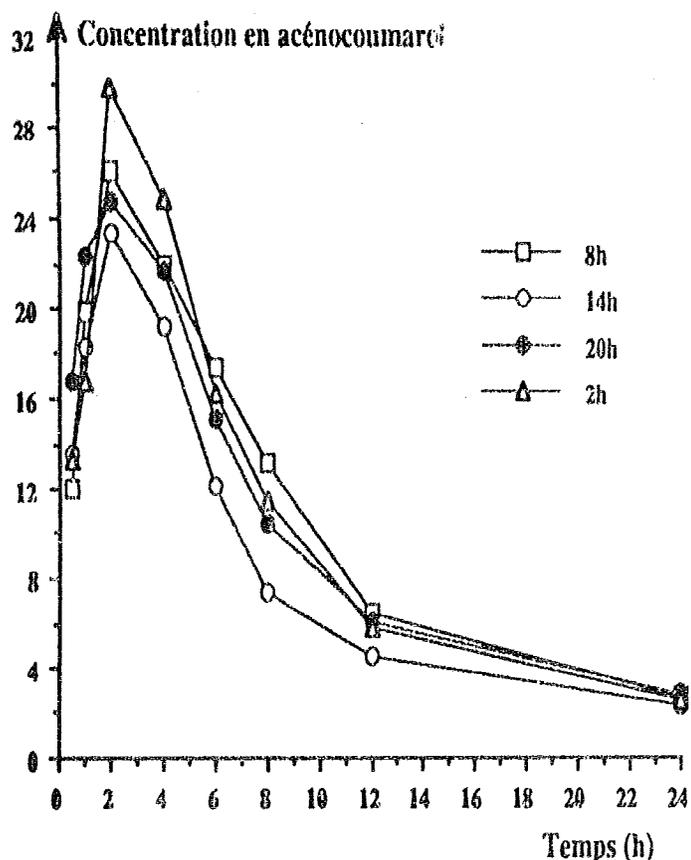


Figure 1. Variations nycthémérales de la concentration plasmatique en acénocoumarol

2. Étude de la rythmicité circadienne des paramètres pharmacocinétiques

Dans le tableau I, nous avons représenté les valeurs de la moyenne des paramètres pharmacocinétiques.

• Vitesse d'apparition (résorption) de l'acénocoumarol

L'analyse du chronogramme (non montré) ainsi que la comparaison des moyennes deux à deux confirment que la constante des vitesses de résorption K_a est significativement différente à 20h, début de la période nocturne, et à 14h par rapport aux autres points temporels: 8h et 2h. Ainsi, la constante d'apparition K_a oscille entre une valeur maximale à 20h ($64 \pm 6 \text{ mn}^{-1}$), début de la période nocturne et des valeurs minimales à 8h et à 2h.

Il en résulte que le temps de demi-vie d'apparition ($t_a 1/2$) est significativement variable lui aussi dans le nyctémère avec un maximum à 20h, début de la phase nocturne (phase d'activité de l'animal).

L'ensemble des résultats permettent de constater que la résorption est statistiquement différente à 20h et à 14h par rapport aux autres points temporels du nyctémère 8h et 2h. De même, les deux paramètres évoluent en sens opposé, autrement dit, plus la constante de résorption est élevée, plus le temps de demi-vie est réduit.

• Concentration maximale : C_{max}

Les résultats du tableau I permettent de remarquer que la concentration plasmatique C_{max} varie entre une valeur maximale à 2h ($34,2 \pm 1,49 \mu\text{g/ml}$), milieu de la phase nocturne, et des valeurs minimales aux autres points temporels.

Tableau I. Paramètre pharmacocinétiques de l'acénocoumarol après administration orale de 2mg/Kg

TI	8 heures		14 heures		20 heures		2 heures	
	X	ESM	X	ESM	X	ESM	X	ESM
K_a (mn^{-1})	47	± 2	59	± 4	64	± 6	50	± 3
$t_a 1/2$ (mn)	53	± 3	42	± 3	40	± 4	49	± 4
K_e (mn^{-1})	5,52	$\pm 0,18$	5,27	$\pm 0,18$	7	$\pm 0,14$	6	$\pm 0,08$
$t_e 1/2$ (h)	7,22	$\pm 0,21$	7,42	$\pm 0,34$	5,46	$\pm 0,12$	6,15	$\pm 0,09$
t_{max} (h)	3,03	$\pm 0,10$	2,40	$\pm 0,11$	2,20	$\pm 0,11$	2,46	$\pm 0,07$
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	27,7	$\pm 2,67$	25,8	$\pm 1,65$	28,6	$\pm 2,29$	34,2	$\pm 1,49$
I ($\mu\text{g/ml.h}^{-1}$)	9,07	$\pm 0,69$	9,88	$\pm 1,10$	12,65	$\pm 1,69$	12,35	$\pm 0,63$

L'analyse statistique, par comparaison des moyennes deux à deux, confirme que C_{max} est statistiquement différente à 2h par rapport aux autres points temporels.

Par contre, aucune différence significative n'est observée entre les autres points temporels du nyctémère.

• Temps maximal : T_{max}

Ce paramètre oscille entre une valeur maximale à 8h ($3,03 \pm 0,10$ h) début de la phase diurne et une valeur minimale à 20h ($2,20 \pm 0,11$ h), début de la phase nocturne.

Le T_{max} désigne, en réalité, l'intervalle du temps qui s'écoule entre le moment où commence la résorption et celui où la concentration plasmatique maximale est atteinte. Il est donc d'autant plus lent que la résorption est lente et l'élimination est au contraire rapide.

• Indice d'apparition : $I = C_{max} / T_{max}$

L'étude de I , qui correspond à la résorption de l'acénocoumarol, permet de constater que cet indice présente les valeurs maximales à 20h ($12,65 \pm 1,69$ mg/ml.h⁻¹), à 2h ($12,35 \pm 0,63$ µg/ml.h⁻¹) et à 14h ($9,88 \pm 1,10$ µg/ml) pendant la phase diurne (phase de repos de l'animal).

• Vitesse d'élimination

Comme la vitesse de résorption, la vitesse d'élimination se traduit par la constante de vitesse K_e et le temps de demi-vie d'élimination ($t_{e1/2}$), désigné couramment par le temps de demi-vie, est le temps au bout duquel la concentration plasmatique diminue de moitié. Il est d'autant plus long que la vitesse d'élimination, et par conséquent, K_e est plus faible. Autrement dit, plus la vitesse d'élimination est réduite, plus le temps de demi-vie est long et vice-versa.

L'analyse statistique de ce paramètre (K_e) révèle une variabilité significative en fonction de l'heure d'administration au cours du nyctémère. De même, le temps de demi-vie d'élimination est statistiquement variable avec un maximum à 14h, milieu de la phase diurne, et un minimum à 20h, début de la phase nocturne.

CONCLUSION

L'étude de la chronocinétique de l'acénocoumarol, après administration orale, nous a révélé que du point de vue chronobiologie, la résorption gastro-intestinale de

l'acénocoumarol présente une différence significative dans le nyctémère. Les concentrations maximales sont plus importantes et rapidement atteintes après les administrations nocturnes.

Pour expliquer ces variations, plusieurs hypothèses ont été avancées, comme les degrés de vacuité ou plénitude de l'estomac, certainement différents suivant les divers moments du nyctémère qui semblent influencer sur l'absorption de l'acénocoumarol.

En effet, avec la carbamazépine, la variation circadienne des paramètres pharmacocinétiques observés chez les animaux nourris *ad libitum* persiste chez les animaux à jeûn et l'indice de résorption (C_{max} / T_{max}) de cette substance est indépendant de la prise alimentaire (6).

Cependant, concernant la phénylbutazone il ne faut pas raisonner en terme exclusif de plénitude ni de vacuité du tractus intestinal, mais il convient d'incriminer toutes les variations de la physiologie du tractus digestif conditionnées par la prise alimentaire, tels que la mobilité gastrique et intestinale, la vascularisation, les sécrétions et le rôle du pH sur le degré d'ionisation de la substance administrée (7).

Quel que soit le mécanisme invoqué, il n'en demeure pas moins vrai que cette variabilité de résorption doit être prise en compte en pharmacologie puisqu'elle entraîne des taux sanguins et des effets différents suivant l'heure d'administration.

RÉFÉRENCES

- (1) COVELL D.G., P.H. ABBECHT & M.J. BERMAN (1983)
Les anticoagulants oraux
J. Pharmacokinet. Bioph., 11, 127-147
- (2) THIJSSSEN H.H.W., L.G.M. BAARS (1983)
Active metabolites of acenocoumarol: do they contribute to the therapeutic effect
Br. J. Clin. Pharmacol., 16, 491-496
- (3) DAEMEN M.J.A.P., P.H.T.M. VERYOORT & H.H.W. THIJSSSEN (1986)
Apparent dose dependency of the hepatic (s) acenocoumarol clearance in the rat, a study using open liver biopsy
J. Pharmacol. Sci., 75 (3), 238-240
- (4) DE BOER V.D.B., H.H.W. THIJSSSEN & C. VERNER (1988)
The *in vivo* effects of oral anticoagulants in man: comparison between liver and non hepatic tissues
Thrombosis and haemostasis, 59(2), 147-150

(5) GUYON F., J.P. DUPEYRON & P. FABIAN (1985)
Dosage de l'acénocoumarol (Sintrom) dans le plasma
par chromatographie en phase liquide
Ann. Biol. Clin., 43, 743-745

(6) VALLI M., B. BRUGGEEROLLE, H. BUSSIERG &
P. BOUYARD (1980)
Rythmes circadiens des paramètres pharmacologiques
de la carbamazépine chez le rat
J. Pharmacol., 11, 201-212

(7) LOUBARIS M.N. (1983)
Chronesthésie inflammatoire et chronopharmacologie
en expérimentation animale
Doctorat d'Etat Es Sciences Pharmaceutiques. Faculté
de Pharmacie, Montpellier

3-0399

BORDEREAU D'ENTREE DES DONNEES

AGRI Formulaire 1 (Rev. 5)F



001	C F	ANNEE	NUMERO DE SERIE	002	1 / 1	003	REVISION R W	004	NOUVEAU M C D	005																			
	TRN				Numero de bordereau	Nombre total de bordereaux	Modification de donnees entrees	Statut de l'enregistrement		RN du document affecte																			
006	TRACET T /	GENERIC /	007																										
008	L S O																												
	(PRINCIPALE) CATEGORIES MATIERES	(SECONDAIRES)	CODE PAYS (ENTREE REGIONALE)		MONOGRAPH H C	NORME D	DESSIN E	FILM F	CARTE OU ATLAS G	ENREGISTR. SONORE H	OBJET PUBL. SERIE I	BREVET J	RAPPORT K	SUPPORT INFORMATIQ. T	ANALYTIQUE A	MONOGRAPH M	PUBL. EN SERIE S	COLLECTIF C	REUNION K	DICTIONNAIRE L	NUMERIQUE N	THESES OU DISSERTATION U	LEGISLATION W	BIBLIOGRAPH Z	CARTE (S) (CARTULES) Y	RESUME E	MINI-CONVENTION V	CONFERENCE X	INTRODUC. R

1 009 **A** Utiliser un bordereau pour chaque niveau bibliographique A, M ou C, encerclé en 008, en partant du niveau le plus spécifique (c'est à dire la gauche) et reporter le code correspondant en 009. Pour le niveau bibliographique S, utiliser la section 2 du bordereau. Pour les descripteurs AGROVOC, les termes d'indexation du vocabulaire local et les résumés utiliser les sections 3 à 5 au verso.

		NIVEAU	Données (à dactylographier)
Auteur (s) Personne physique (Affiliation (s))	100		Enmassit, J; Benajiba, A. (Faculte des Sciences, Rabat (Maroc). Lab. de Biochimie); Louheis, M. A.
Collectivité(s) auteur(s)	110		
Titre universitaire	111		accoucoumarol
Titre anglais	Titre principal	200	Circadian variations of pharmacokinetic parameters of rats
	Éléments secondaires	201	
Réunion	Nom	210	
	Lieu	211	
	Date	213	
Titre original (Translit.)	Titre principal	230	Variations nycthemerales des paramètres pharmacocinetiques de l'accoucoumarol chez le rat
	Éléments secondaires	231	
Edition (N°)	250		
No. Rapport/brevet	300		
Nos. secondaires	310		
ISBN/IPC	320		
Adresse bibliographique	Lieu de publication	401	
	Editeur	402	
	Date de publication	403	
Collation	500		
Langue (s) du texte	600	(Fr)	(Resumes (Ar, En, Fr))
Notes	610		1 tableau, 4 fig, 7 ref.

2 009 **S** NIVEAU

Titre de publication en série	Titre principal	230	Notes de (Bibliothèque de la Faculté des Sciences Hassan II (Maroc))
	Éléments secondaires	231	
ISSN	320	ISSN 0951-0466	
Date de publication	403	(1999)	
Collation	500	v. 12 (4) n. 23-24	
Notes	610		

3

009 / EN 009 / ES 009 / FR

Code de langue des descripteurs (cocher obligatoirement celui qui convient)

	Étiquette	Données (à dactylographier)
Descripteurs AGROVOC pour l'index maîtres dans Agrindex	800	RAT, RYTHME BIOLOGIQUE, (PRÉMAIRE) ANTICOAGULANT, PLASMA SANGUIN
Autres descripteurs AGROVOC		(Séparer les descripteurs par un point virgule (;) et un espace. Faire précéder les propositions de nouveaux descripteurs par un point d'interrogation (?)) / (laisser un espace après la barre oblique (/))
Commentaires sur les descripteurs existants ou proposés	810	

4

009 /

Code de langue des termes d'indexation

Termes d'indexation du vocabulaire local	820	

5

009 / FR

Code de langue du résumé

Langue du résumé en clair	850	
Résumé	860	Etude clinique pharmacocinétique de l'acénocoumarol chez le rat, avec pour objectif d'établir la relation de l'acénocoumarol à la dose administrée (1 mg/kg) et de la comparer à la réalisation de la méthode de synthèse

1/11/93

93-399

FIN

النهاية

9

مشاهد

VUES