



**HAL**  
open science

**PHARMACOCINÉTIQUE DE LA PREDNISOLONE  
ADMINISTRÉE SOUS LA FORME D'UNE  
SOLUTION D'ACÉTATE DE PREDNISOLONE DANS  
LE DIMÉTHYSULFOXYDE ET EN ASSOCIATION  
AVEC DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LA VACHE**

Oukessou M, Alvinerie M, Toutain Pl

► **To cite this version:**

Oukessou M, Alvinerie M, Toutain Pl. PHARMACOCINÉTIQUE DE LA PREDNISOLONE ADMINISTRÉE SOUS LA FORME D'UNE SOLUTION D'ACÉTATE DE PREDNISOLONE DANS LE DIMÉTHYSULFOXYDE ET EN ASSOCIATION AVEC DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LA VACHE. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1987, 18 (3), pp.217-225. hal-00901709

**HAL Id: hal-00901709**

**<https://hal.science/hal-00901709v1>**

Submitted on 11 May 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## PHARMACOCINÉTIQUE DE LA PREDNISOLONE ADMINISTRÉE SOUS LA FORME D'UNE SOLUTION D'ACÉTATE DE PREDNISOLONE DANS LE DIMÉTHYLSULFOXYDE ET EN ASSOCIATION AVEC DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LA VACHE

OUKESSOU M, ALVINERIE M et TOUTAIN PL

Station de Pharmacologie-Toxicologie, INRA, 180 chemin de Tournefeuille, 31300 Toulouse, France

reçu le 20/05/86/accepté le 26/08/86

### Abstract

PREDNISOLONE KINETICS IN CATTLE AFTER ADMINISTRATION OF PREDNISOLONE ACETATE AS A SOLUTION IN DIMETHYLSULFOXYDE. — Pharmacokinetic parameters of prednisolone after intramuscular administration of prednisolone acetate as a solution were determined in cattle. Analysis of absorption revealed that a first fraction of the dose (about 20 %) was rapidly absorbed with an half time of absorption of  $1.76 \pm 0.725$  h; the second fraction (about 80 % of the dose) was absorbed more slowly with an half time of absorption of  $12.3 \pm 3.16$  h. Such a process of absorption was different of that described for prednisolone acetate suspension for which rate of absorption was slower. Therapeutic consequences of these kinetic differences were discussed for the use of fixed combination of antibiotics and corticosteroid.

L'acétate de prednisolone est une prodrogue de la prednisolone. Les paramètres pharmacocinétiques de cet ester ont été précisés pour les bovins. Après une administration par voie intramusculaire sous la forme d'une suspension, le temps de demi-absorption est de 48 h. Ce processus de résorption très lent explique la persistance de concentrations plasmatiques détectables ( $> 2$  ng/ml) pendant 6 jours. Il en résulte chez les bovins, espèce particulièrement sensible aux effets frénateurs des corticoïdes (Toutain *et al* 1982), une inhibition prolongée de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec un retour au statut physiologique normal après un délai de 6 semaines (Toutain *et al* 1985).

En médecine vétérinaire, l'acétate de prednisolone est essentiellement utilisé en association avec des antibiotiques (oxytétracycline-chloramphénicol ou pénicilline procaine-dihydrostreptomycine). Dans un travail précédent, nous avons montré, chez le mouton, que l'acétate de prednisolone associé à du chloramphénicol pouvait développer des actions biologiques (frénations surrenaliennes) pendant au moins deux semaines après l'arrêt du traitement alors que la durée d'action présumée de l'antibiotique (concentration plasmatique supérieure à  $1 \mu\text{g/ml}$ ) était limitée à la période du traitement (Toutain *et al* 1983).

Par opposition, la prednisolone administrée aux mêmes doses, mais sous la forme d'un ester à résorption rapide (sel sodique de succinate de prednisolone) a une durée d'action inférieure à 48 h (Toutain *et al* 1985). Il est probable que la prednisolone administrée sous sa forme alcool avec des antibiotiques ait un comportement pharmacocinétique similaire à celui du succinate de prednisolone, et donc que sa durée d'action soit très nettement inférieure à celle d'un acétate de prednisolone (Toutain 1985). Cela nous a conduit à considérer l'existence de deux catégories d'associations antibiotiques-corticoïde en fonction de la durée d'action du corticoïde associé et à suggérer que ces deux types d'associations ne peuvent pas être considérés comme bioéquivalents (Toutain 1985). Il est à noter que cette répartition n'a pas pris en compte le fait que l'acétate de prednisolone pouvait être administré sous la forme d'une solution et non d'une suspension, et que la présence de certains excipients pouvait en modifier de façon substantielle le comportement pharmacocinétique. En effet, il importe de prendre en considération que le caractère retard d'un ester de corticoïde est uniquement lié à sa vitesse de résorption à partir du site d'injection et il est tout à fait concevable qu'un acétate de prednisolone soit équivalent à un ester à action rapide. C'est ainsi que l'acétate de prednisolone administré par voie

intraveineuse, peut être équivalent à une prednisolone alcool (Toutain donnée non publiée). Afin de tester une telle possibilité, nous avons sélectionné une formulation galénique qui offrirait, *a priori*, deux caractéristiques susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques de l'acétate de prednisolone : présentation sous la forme d'une solution et présence d'un excipient (diméthylsulfoxyde) reconnu pour sa propriété à faciliter la diffusion de nombreuses substances.

Les buts de cet essai ont été (1) de déterminer la valeur des principaux paramètres pharmacocinétiques décrivant le sort de la prednisolone après une administration d'une association antibiotiques-acétate de prednisolone sous la forme d'une solution; (2) de prévoir la durée d'action potentielle de la prednisolone en précisant la durée de son action frénatrice sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

## Matériel et Méthodes

### 1. Animaux

Quatre vaches adultes de race française frisonne pie noire (A, B, C) ou brune des Alpes (D) ont été utilisées. Elles sont cliniquement saines et tarées; l'une des vaches (D) était gestante au début de l'essai et deux autres (A, B) étaient castrées. Elles ont été entretenues en stabulation entravée pendant toute la durée de l'essai et nourries avec un foin de pré *ad libitum*.

### 2. Protocole expérimental

L'essai a comporté deux phases séparées par un intervalle de deux mois. Dans un premier temps, les vaches ont reçu par voie intramusculaire (IM) une série de cinq administrations à 24 h d'intervalle de la formulation testée. Au cours de cette première phase, l'action frénatrice de la prednisolone a été appréciée par la réponse à une série de tests avec de la corticotrophine (ACTH) mis en œuvre avant et après le traitement. Dans un second temps, après le retour à la normale de la fonction surrénalienne, les vaches ont reçu du succinate de prednisolone (sel sodique) par voie intraveineuse (IV) afin que soient déterminés les paramètres de base de la prednisolone.

### 3. Administration, prélèvements

Vingt-quatre heures avant la première administration de l'association antibiotiques-corticoïde, un test témoin à l'ACTH a été effectué entre 8 h et 9 h. Après une prise de sang témoin (5 ml, veine caudale), il a été injecté par la veine jugulaire 50 UI d'ACTH (ACTH Choay, Paris); 30 et 60 min après l'injection d'ACTH, des prises de sang sont effectuées au niveau de la veine caudale. L'administration d'une association oxytétracycline, chloramphénicol, acétate de prednisolone en solution dans du diméthylsulfoxyde (Chlorotrasone ND, Rhône Mérieux, Lyon, France) a été réalisée par voie IM profonde au niveau de la masse glutéale avec une aiguille de 0,8 mm de diamètre et 38 mm de long. La posologie retenue correspond au maximum recommandé pour les pathologies

respiratoires sévères des jeunes bovins soit 10 ml/100 kg de la formulation commerciale pendant cinq jours consécutifs. Cela correspond à une posologie de 0,5 mg/kg d'acétate de prednisolone soit 0,448 mg/kg de prednisolone alcool, à 5 mg/kg d'oxytétracycline et à 10 mg/kg de chloramphénicol. Un volume maximum de 20 ml a été administré par point d'injection. Les administrations ont été réalisées 5 jours de suite dans les mêmes conditions, à la même heure, et avec une alternance de la latéralité pour le site d'injection. Les prélèvements sanguins ont été effectués à partir d'un cathéter permanent mis à demeure dans la veine jugulaire 24 h avant le début des essais. Après la première administration de l'association ( $t = 0$ ), les prélèvements ont été effectués aux temps (h): 0,166; 0,333; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16 et 24. Pour chacune des quatre administrations suivantes, sept prélèvements ont été effectués pendant l'intervalle de dosage (0,5; 1; 2; 4; 8; 12 et 24). Après la dernière administration, les prélèvements ont été effectués toutes les 12 h pendant cinq jours. Des tests à l'ACTH ont été effectués à 1, 2, 3, 4, 5 et 6 semaines après le début du traitement selon un protocole identique à celui qui a été utilisé pour le test ACTH de contrôle.

L'administration de succinate de prednisolone (sel sodique); Sigma, St Louis, USA) a été réalisée par voie IV au niveau d'une veine jugulaire à la dose de 0,5 mg/kg

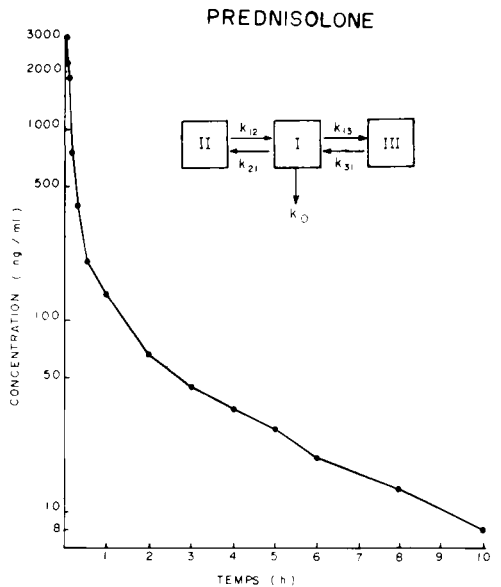


Fig. 1. — Évolution des concentrations plasmatiques en prednisolone (ng/ml) en fonction du temps (h) après une administration par voie intraveineuse de succinate de prednisolone (0,5 mg/kg soit 0,371 mg/kg de prednisolone) chez une vache représentative. Le modèle compartimental utilisé pour analyser les données est montré en cartouche.

Tableau 1. — Paramètres pharmacocinétiques décrivant le sort de la prednisolone après une administration de prednisolone succinate par voie intraveineuse à la dose de 0,5 mg/kg (soit 0,371 mg/kg de prednisolone alcool) chez quatre vaches. Analyse pharmacocinétique effectuée selon un modèle tricompartmental ouvert avec élimination à partir du compartiment central.

Paramètres (unités)	Vaches				Moyenne ± SD	
	A	B	C	D		
P (ng/ml)	3631,7	10470,2	3499,5	2955,6	5139,1 ±	356,6
A (ng/ml)	442,6	555,2	374,7	356,2	432,2 ±	90,0
B (ng/ml)	65,79	88,9	107,0	76,2	84,5 ±	17,74
$\pi$ (min <sup>-1</sup> )	0,3019	0,350	0,363	0,258	0,318 ±	0,0479
$\alpha$ (min <sup>-1</sup> )	0,0192	0,536	0,0351	0,0327	0,0351 ±	0,0141
$\beta$ (min <sup>-1</sup> )	0,00404	0,00366	0,00410	0,00375	0,00388 ±	0,000215
t1/2 $\beta$ (min <sup>-1</sup> )	171,7	189,4	169,1	184,6	178,7 ±	9,84
MRT (min <sup>-1</sup> )	102	96	135	134	116,75 ±	20,64
K <sub>12</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,1632	0,0650	0,158	0,0942	0,120 ±	0,0483
K <sub>21</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,0527	0,0690	0,0711	0,0592	0,0629 ±	0,0085
K <sub>13</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,0231	0,953	0,0783	0,0553	0,0629 ±	0,312
K <sub>31</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,00551	0,00577	0,00856	0,00675	0,00664 ±	0,00138
K <sub>10</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,0806	0,172	0,0857	0,0795	0,104 ±	0,0451
Vd <sub>(area)</sub> (l/kg)	1,75	1,42	1,94	2,32	1,85 ±	0,376
Cl <sub>b</sub> (l/kg/h)	0,423	0,312	0,470	0,503	0,427 ±	0,083
AUC (ng.min/ml)	52627	71291	47359	44223	53875 ±	12117

P, A et B sont des constantes et  $\pi$ ,  $\alpha$  et  $\beta$  des exposants (équation 3). t1/2 $\beta$  : temps de demi-vie ; MRT : temps moyen de résidence ; K<sub>12</sub>, K<sub>21</sub>, K<sub>13</sub>, K<sub>31</sub> : constantes de transfert de premier ordre entre le compartiment 1, 2 et 3 ; K<sub>10</sub> : constante d'élimination à partir du compartiment central ; Vd<sub>(area)</sub> : volume de distribution ; Cl<sub>b</sub> : clairance corporelle ; AUC : aire sous la courbe.

soit 0,371 mg/kg sous forme alcool. Le succinate de prednisolone a été dissous extemporanément dans de l'eau distillée. Les prélèvements ont été effectués au niveau de la seconde veine jugulaire à l'aide d'un cathéter mis à demeure avant le début de l'essai 1, 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 480 et 600 min après l'injection.

Le sang a été récupéré dans des tubes héparinés. Le plasma est obtenu par centrifugation et stocké à -20 °C jusqu'au dosage.

4. Techniques analytiques

La prednisolone et l'hydrocortisone (cortisol) ont été analysés par une technique de chromatographie liquide à haute performance selon une méthode décrite par Alvinerie et Toutain (1982). Le niveau de sensibilité est de 2-3 ng/ml pour les deux substances.

5. Analyses pharmacocinétiques

Pour chaque série de données, il a été effectué une analyse compartimentale : modèle bicompartmental et tricompartmental pour la voie IV et modèle mono-compartmental et bicompartmental avec une phase d'absorption pour les données des premières 24 h pour la voie IM.

Les calculs ont été effectués avec un microordinateur (Apple II E) en utilisant un programme de régression non linéaire proposé par Koeppe et Hamman (1980). Le facteur de pondération choisi (Wi) est l'inverse du carré de chaque observation ajustée (1/ $\hat{y}_i^2$ ).

Pour chaque ajustement, les paramètres de départ ont été obtenus par régression linéaire selon la méthode des résiduelles (Gibaldi et Perrier 1975). Le critère d'information d'Akaike (AIC) (Yamaoka *et al* 1978b) a été

utilisé pour sélectionner le meilleur des deux modèles testés (bi-vs tricompartmental pour la voie IV, mono-vs bicompartmental pour la voie IM).

A partir des coefficients et exposants estimés, les différentes microconstantes ont été calculées selon les équations classiques pour les modèles mono-, bi- et tricompartmentaux (Gibaldi et Perrier 1975).

Les aires sous la courbe (AUC) ont été calculées par la méthode des trapèzes arithmétiques ; l'estimation de la surface située au-delà du dernier point expérimental C<sub>p</sub><sup>t\*</sup>, a été effectuée par l'application de la formule :

$$AUC (t^* - ) = Ct^*/\lambda$$

$\lambda$  est la pente de la dernière phase et t\* le dernier point expérimental.

La biodisponibilité systémique (F%) a été évaluée par les rapports :

$$F\% = 100 AUC IM (0-24 h) / AUC IV (0-\infty)$$

$$F\% = 100 AUC IM (0-\infty) / 5.AUC IV (0-\infty)$$

Le premier rapport évalue la biodisponibilité pour la première administration, le second rapport évalue la biodisponibilité globale pour l'ensemble du traitement, soit les cinq administrations.

Le processus d'absorption de la prednisolone a été analysé de façon plus précise pour les données des premières 24 heures par la méthode de Loo et Riegelman (1968). Un programme proposé par Chan et Wnuck (1983) a été utilisé pour réaliser cette analyse. Les microconstantes nécessaires aux différents calculs selon cette méthode ont été obtenues par l'analyse des données de la voie IV avec un modèle bicompartmental. L'analyse de la courbe traduisant la fraction restant à absorber en fonction du temps a été effectuée par régression linéaire (méthode des résiduelles). Avec cette

Tableau 2. — Paramètres pharmacocinétiques décrivant le sort de la prednisolone administrée sous la forme d'une solution d'acétate de prednisolone par voie intramusculaire à la dose unique de 0,5 mg/kg (soit 0,448 mg/kg de prednisolone alcool) chez quatre vaches. Analyse pharmacocinétique effectuée selon un modèle bicompartimental ouvert avec une phase d'absorption et élimination à partir du compartiment central.

Paramètres (unités)	Vaches				Moyenne ± SD
	A	B	C	D	
A (ng/ml)	119,8	58,0	62,21	38,41	69,6 ± 35,03
B (ng/ml)	37,5	47,2	49,1	35,3	41,8 ± 7,35
Ka (h <sup>-1</sup> )	2,21	4,00	2,08	1,82	2,53 ± 0,994
α (h <sup>-1</sup> )	0,286	0,139	0,129	0,317	0,217 ± 0,0976
β (h <sup>-1</sup> )	0,0597	0,0388	0,0394	0,0283	0,0415 ± 0,0131
t1/2 β (h)	11,60	17,86	17,60	24,52	17,89 ± 5,28
C <sub>max</sub> (ng/ml)	108,8	94,17	92,7	52,09	87,14 ± 23,95
T <sub>max</sub> (h)	1,15	0,95	1,60	1,50	1,30 ± 0,30
AUC (ng.min/ml)	58185	98322	104812	80857	85544 ± 20856
F (%)	91,6	114,2	183,3	151,4	134,8 ± 40,09

A et B sont des constantes ; Ka : constante de premier ordre d'absorption ; α et β sont des exposants ; t1/2 β : temps de demi-vie ; C<sub>max</sub> : concentration maximale ; T<sub>max</sub> : temps correspondant à l'obtention du C<sub>max</sub> ; AUC : aire sous la courbe ; F % : biodisponibilité.

méthode, il est possible d'identifier une ou plusieurs constantes d'absorption ainsi que les pourcentages respectifs de principe actif résorbé selon chacune des constantes calculées.

Pour les premières 24 heures suivant l'administration de l'association, le pic des concentrations plasmatiques (C<sub>max</sub>) et le temps d'occurrence du pic des concentrations plasmatiques (T<sub>max</sub>) ont été calculés par itérations successives.

Pour l'ensemble des données, il a été réalisé une analyse non compartimentale (Riegelman et Collier 1980). Les calculs ont été effectués avec un microordinateur Apple II E à partir d'un programme proposé par Gouyette (1983). La concentration initiale et le temps de demi-vie nécessaire à l'évaluation correcte des différents

moments statistiques ont été obtenus avec l'analyse compartimentale. Le temps moyen de résidence (MRT), calculé à partir des deux premiers moments statistiques, a été estimé pour la voie IV et les premières 24 heures de la voie IM. Le temps moyen d'absorption (MAT) de la prednisolone a été calculé avec l'équation 1 (Yamaoka et al 1978a).

$$MAT = MRT_{IM} - MRT_{IV} \tag{équation 1}$$

6. Analyse statistique

La comparaison des moyennes a été effectuée par des tests de t de Student pour des séries appariées ; l'analyse des effets du traitement sur les tests à l'ACTH a été réalisée par une analyse de variance à deux facteurs. Au préalable, l'homogénéité des variances a été vérifiée par le test de Bartlett. La comparaison des différentes moyennes a été réalisée par un test de Newman Keuls.

PREDNISOLONE

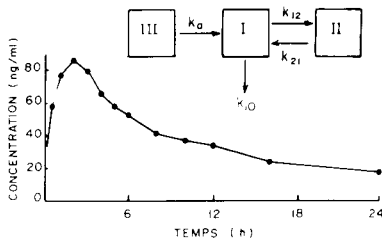


Fig. 2. — Évolution des concentrations plasmatiques en prednisolone (ng/ml) en fonction du temps (h) après une administration par voie intramusculaire d'une solution d'acétate de prednisolone (0,5 mg/kg) (soit 0,448 mg/kg de prednisolone) chez une vache représentative. Le modèle compartimental utilisé pour analyser les données est montré en cartouche.

Résultats

1. Concentrations plasmatiques en prednisolone après une administration par voie intraveineuse de succinate de prednisolone (sel sodique)

Pour un sujet représentatif, la figure 1 montre l'évolution des concentrations plasmatiques (ng/ml) en prednisolone en fonction du temps (min) après une administration de succinate de prednisolone par voie IV. Les données individuelles ont été ajustées avec les équations 2 et 3

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \tag{équation 2}$$

$$C = Pe^{-\pi t} + Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \tag{équation 3}$$

Tableau 3. — Paramètres pharmacocinétiques décrivant le processus d'absorption de l'acétate de prednisolone administrée sous la forme d'une solution par voie intramusculaire à la dose de 0,5 mg/kg (soit 0,448 mg/kg de prednisolone alcool) chez quatre vaches (méthode de Loo-Riegelman et analyse non compartimentale).

Paramètres (unités)	Vaches				Moyenne $\pm$ SD
	A	B	C	D	
<i>Fraction rapidement absorbée</i>					
% dose	34,15	14,9	17,5	8,10	18,6 $\pm$ 11,05
t <sub>1/2</sub> absorption (h)	0,798	2,00	2,53	1,72	1,76 $\pm$ 0,725
<i>Fraction lentement absorbée</i>					
% dose	65,85	85,1	82,5	91,9	81,3 $\pm$ 11,05
t <sub>1/2</sub> absorption (h)	10,17	10,9	11,17	17,02	12,31 $\pm$ 3,16
<i>Temps moyen d'absorption (h)</i>					
	8,02	14,97	14,10	26,08	15,79 $\pm$ 7,52

où C est la concentration plasmatique (ng/ml) au temps t (min), A, B et P sont des constantes (ng/ml) et  $\pi$ ,  $\alpha$  et  $\beta$  des exposants ( $\text{min}^{-1}$ ).

Selon le critère d'Akaike l'ajustement par l'équation 3 a été significativement meilleur que celui qui est obtenu avec l'équation 2. En conséquence, les données ont été décrites selon un modèle tricompartmental ouvert avec élimination à partir du compartiment central. Ce modèle est représenté en cartouche sur la figure 1. Le tableau 1 présente les valeurs individuelles et les moyennes des différents paramètres calculés. Le volume de distribution ( $V_{d(\text{area})}$ ) est de 1,85 l/kg suggérant une distribution importante du produit. Le temps de demi-vie est de  $178,7 \pm 9,84$  min et le temps moyen de résidence de  $116,7 \pm 20,64$  min. Rappelons que le temps moyen de résidence d'une substance correspond au temps passé, en moyenne, par une molécule de cette substance dans l'organisme. La

clairance corporelle ( $Cl_B$ ) est de  $0,427 \pm 0,083$  l/kg/h.

## 2. Concentration plasmatique en prednisolone après une administration par voie intramusculaire d'une solution d'acétate de prednisolone

Pour un sujet représentatif, la figure 2 montre l'évolution des concentrations plasmatiques (ng/ml) en prednisolone en fonction du temps (h) pour les premières 24 heures suivant l'administration IM de la formulation testée. La figure 3 montre pour les quatre vaches, l'évolution des concentrations plasmatiques moyennes (ng/ml) de prednisolone en fonction du temps (h), pour l'ensemble de la série des cinq injections de la formulation testée. Il est à noter que les concentrations deviennent indétectables 48 h après l'arrêt du traitement.

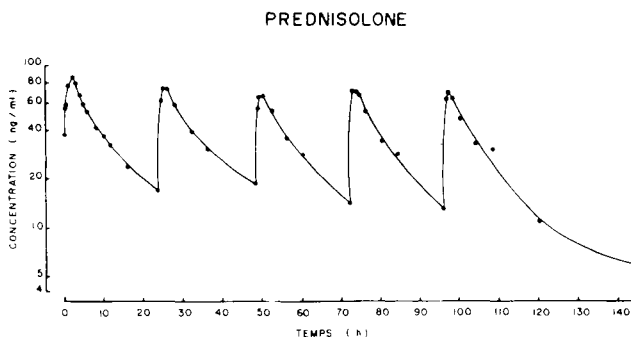


Fig. 3. — Évolution des concentrations plasmatiques en prednisolone (ng/ml) en fonction du temps (h) pour une série de cinq administrations d'une solution d'acétate de prednisolone à la dose de 0,5 mg/kg/24 h (soit 0,448 mg/kg/24 h de prednisolone). Valeurs moyennes obtenues chez 4 vaches.

Tableau 4. — Paramètres pharmacocinétiques décrivant le sort de la prednisolone pour une série de cinq administrations à 24 h d'intervalle d'une solution d'acétate de prednisolone par voie intramusculaire chez quatre vaches. La biodisponibilité globale a été calculée par rapport à la voie intraveineuse. Les  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  et  $T_{max}$  ont été calculés directement à partir des valeurs moyennes observées pour chacune des cinq administrations.

Paramètres (unités)	Vaches				Moyenne ± SD
	A	B	C	D	
F %	72,4	82,1	122,4	78,9	88,95 ± 22,66
$C_{max}$ (ng/ml)	82,36	76,44	82,98	60,16	75,48 ± 22,63
$C_{min}$ (ng/ml)	12,26	17,56	18,32	11,32	14,86 ± 3,58
$T_{max}$ (h)	1,20	1,10	1,80	1,50	1,4 ± 0,31

F % : biodisponibilité ;  $C_{max}$  : concentration maximale ;  $C_{min}$  : concentration minimale ;  $T_{max}$  : temps d'occurrence de  $C_{max}$ .

L'inspection de la figure 2 montre que la prednisolone apparaît rapidement dans le sang, les concentrations s'élevant vers une valeur maximale de l'ordre de 100 ng/ml après un délai de 2 h.

Pour chaque vache, les concentrations plasmatiques en prednisolone des premières 24 heures ont été ajustées avec les équations 4 et 5.

$$C = (Ka Bo/Ka - Kel) (e^{-kat} - e^{-kelt}) \quad (\text{équation 4})$$

$$C = (A + B)e^{-kat} + Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - (A + B) \quad (\text{équation 5})$$

Pour l'équation 4, C est la concentration plasmatique (ng/l) au temps t (h) ; KaBo (Ka - Kel) (ng/ml) est l'ordonnée à l'origine, Ka ( $h^{-1}$ ) la constante apparente d'absorption, Kel ( $h^{-1}$ ) la constante apparente d'élimination. Pour l'équation 5, C est la concentration plasmatique (ng/ml) au temps t, A et B (ng/ml) sont des constantes et Ka,  $\alpha$  et  $\beta$  ( $h^{-1}$ ) des exposants.

Selon le critère d'Akaike, l'équation 5 a permis d'obtenir un ajustement significativement supérieur. En conséquence, les données seront décrites selon un modèle bicompartmental ouvert avec élimination à partir du compartiment central et une phase d'absorption. Ce modèle est représenté en cartouche sur la figure 2.

Les valeurs individuelles des différents paramètres sont présentées dans le tableau 2. Le temps de demi-vie calculé à partir de la pente de la dernière phase ( $17,89 \pm 5,28$  h) est significativement plus long que celui qui a été obtenu pour la voie intraveineuse ( $P \geq 0,05$ , test t de Student pour des séries appariées). Cela indique que le processus d'absorption est nettement plus long que le processus d'élimination (modèle dit en flip-flop). En conséquence, la pente de la phase terminale évalue le temps de demi-absorption de l'acétate de prednisolone et non pas le temps de demi-élimination intrinsèque de la prednisolone.

Les concentrations maximales ( $87 \pm 24$  ng/l) ont été observées après un délai de  $1,3 \pm 0,3$  h, c'est-à-dire rapidement après l'administration. La

biodisponibilité moyenne a été de  $134,8 \pm 40,1$  %. Cette valeur est significative supérieure à la biodisponibilité théorique maximale qui est de 100 % (voir Discussion).

Compte-tenu du caractère biphasique de la décroissance des concentrations plasmatiques après l'administration par voie IM et du modèle en flip-flop, il est légitime d'envisager l'existence, pour la formulation testée, de deux processus d'absorption. Cette possibilité a été confirmée par l'analyse des données effectuée selon la méthode de Loo-Riegelman (tabl 3). Il apparaît que l'absorption de l'acétate de prednisolone s'effectue avec deux constantes de vitesse de premier ordre ; une fraction de la dose ( $18,6 \pm 11,05$  %) est résorbée rapidement (temps de demi-absorption de  $1,76 \pm 0,725$  h), le reste de la dose ( $81,3 \pm 11,05$ ) est résorbé plus lentement avec un temps de demi-absorption de  $12,3 \pm 3,16$  h.

L'analyse non compartimentale confirme le fait que la prednisolone est résorbée de façon relativement lente, le temps moyen d'absorption calculé par l'équation 1 étant de  $15,79 \pm 7,52$  h. Rappelons que le temps moyen d'absorption correspond au délai nécessaire, en moyenne, pour qu'une molécule de prednisolone soit résorbée. Le paramètre est donc différent d'un temps de demi-absorption qui est le temps au bout duquel la moitié d'une quantité est résorbée.

Pour l'ensemble des cinq administrations d'acétate de prednisolone (fig 3), la biodisponibilité a été de  $88,95 \pm 22,66$  %. Les concentrations ont évolué entre un maximum de  $75,5 \pm 22,6$  ng/l observé après un délai moyen de  $1,4 \pm 0,3$  h et un minimum de  $14,3 \pm 3,6$  ng/ml (tabl 4).

### 3. Influence de la prednisolone sur les fonctions surrénaliennes

La figure 4 montre l'évolution, au cours du temps, de la réponse à une série de tests à l'ACTH. Avant l'administration de l'association

antibiotiques-acétate de prednisolone, l'administration d'une dose de 50 UI d'ACTH entraîne une élévation importante de la cortisolémie de  $4,0 \pm 1,7$  ng/l à  $34,5 \pm 11,8$ . Dès le début du traitement (24 h après la première administration de la formulation) la réponse surrénalienne est diminuée ( $9,0 \pm 2,52$  ng/ml) ( $P \leq 0,05$ ). Elle devient minimale après un délai de 2 semaines ( $17,5 \pm 6,5$  ng/ml). Le retour aux valeurs normales demande 4 semaines ( $P \geq 0,05$ ) (analyse de variance et test de Newman Keuls).

**Discussion**

La présence d'un corticoïde associé à des antibiotiques dans une même formulation reste un sujet de controverse alimenté par des arguments relevant de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie et de la thérapeutique (Toutain 1985). Chez le mouton, il a été montré que la durée d'action potentielle de l'acétate de prednisolone (jugée par une série de tests à l'ACTH) était nettement plus longue que celle du chloramphénicol auquel il était associé dans une même suspension. En conséquence, l'administration de ce type de formulation réalise après l'arrêt du traitement, une corticothérapie sans couverture antibiotique pendant environ 15 jours. Compte-tenu des effets potentiellement négatifs des corticoïdes sur les processus immunitaires, il avait été suggéré, en cas de démonstration clinique d'un effet bénéfique des corticoïdes, de remplacer les formes retard de

corticoïde par des formes dont la durée d'action est similaire à celle des antibiotiques.

Chez la vache, l'administration d'une suspension d'acétate de prednisolone conduit à des effets biologiques très prolongés (Toutain *et al* 1985). Étant donné que certaines formulations commerciales d'antibiotiques et d'acétate de prednisolone se présentent sous la forme d'une solution et non pas d'une suspension, il convenait de savoir si toutes les formes galéniques d'acétate de prednisolone devaient ou non être considérées comme étant des formes retard.

Après l'administration de succinate sodique de prednisolone par voie IV, la clairance de la prednisolone a été estimée à  $0,43 \pm 0,08$  l/kg/h. Cette valeur est identique à celle qui a été rapportée précédemment ( $0,42 \pm 0,05$  l/kg/h) (Toutain *et al* 1985). Cette excellente similitude pour la voie IV permettra les comparaisons des paramètres pharmacocinétiques pour l'acétate prednisolone administrée sous la forme d'une solution avec ceux qui ont été rapportés précédemment pour une suspension d'acétate de prednisolone (Toutain *et al* 1985). Après une administration d'une solution d'acétate de prednisolone, la concentration en prednisolone atteint rapidement (1-2 h) un pic de concentration plasmatique (environ 100 ng/ml). Il s'agit là d'une première différence avec ce qui est observé après l'administration d'une suspension. A la dose de 0,6 mg/kg (exprimée sous forme alcool, soit 1,3 fois la dose de la présente expérience), la suspension ne donne une concentration maximale (environ 15 ng/ml) qu'après un délai compris entre 2 et 10 h.

Après l'obtention d'un pic, les concentrations de prednisolone suivant l'administration d'une solution d'acétate de prednisolone diminuent de façon biphasique, c'est-à-dire rapidement jusque vers 6-8 h après l'administration et ensuite plus lentement. A partir de la dernière phase, un temps de demi-absorption de 17 h a été calculé. Cette valeur, bien que nettement plus courte que celle qui a été obtenue avec une suspension (48 h), est très longue si on la compare avec le temps de demi-absorption pour une solution de prednisolone succinate qui est de  $13,1 \pm 4,4$  min (Toutain *et al* 1985). L'analyse des données par la méthode de Loo-Riegelman a permis d'expliquer l'origine de l'évolution biphasique des concentrations plasmatiques de prednisolone administrée sous la forme d'une solution. Il est apparu qu'une fraction de la prednisolone (environ 20 %) était rapidement absorbée avec un temps de demi-absorption de 1,76 h. Cette fraction est à l'origine de l'apparition d'un pic plasmatique précoce de prednisolone. La seconde fraction (environ 80 % de la dose) est résorbée beaucoup plus lentement avec un temps de demi-absorption de l'ordre de 12 h. Ce résultat indique que la prednisolone de la solution testée

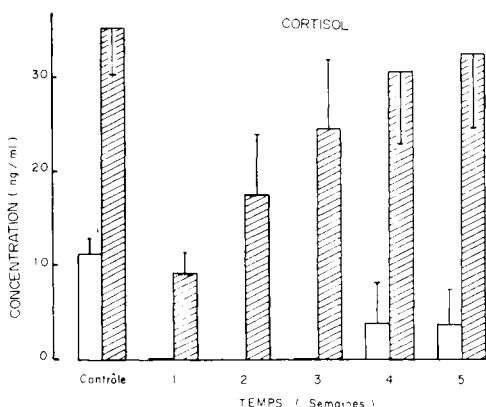


Fig. 4. — Réponse à une série de tests à l'ACTH (50 UI *in toto* par voie IV) avant et après un traitement de cinq jours avec une solution d'acétate de prednisolone. Colonnes vides : cortisolémie de base (ng/ml). Colonnes hachurées : cortisolémie observée après l'administration d'ACTH (moyenne d'échantillons prélevés 30 et 60 minutes après l'injection d'ACTH).



présente à la fois les caractéristiques d'une formulation à action rapide et retard. Cette dernière caractéristique est largement confirmée par la prise en compte des effets frénateurs sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, le retour à une réactivité normale de la glande surrénale demandant un délai de quatre semaines. La dualité du processus d'absorption est probablement due au fait qu'une fraction de l'acétate de prednisolone, restée en solution dans le diméthylsulfoxyde, est rapidement résorbée avec celui-ci. Dans un second temps lorsque tout le diméthylsulfoxyde est résorbé, il est probable que le reste de l'acétate de prednisolone précipite au point d'injection et forme un dépôt qui sera très progressivement absorbé.

Le calcul de la biodisponibilité sur les premières 24 heures a conduit à l'obtention d'une valeur significativement supérieure à 100 %. Il s'agit là d'une conséquence de la non-linéarité de la cinétique de la prednisolone. En effet, la prednisolone est le seul des corticostéroïdes de synthèse à se fixer sur la transcortine, protéine de transport de l'hydrocortisone et de la progestérone. Compte tenu de la capacité limitée de cette protéine, le pourcentage de prednisolone fixé est fonction des concentrations plasmatiques (Rocci *et al* 1980). Pour de faibles concentrations en prednisolone (obtenues par voie IM et plus particulièrement avec des formes retard) la clairance corporelle de la prednisolone est plus faible que celle qui est obtenue avec de fortes concentrations en prednisolone (voie IV, forme à absorption rapide). Cette particularité explique la possibilité d'obtenir des biodisponibilités supérieures à 100 % pour la prednisolone. Il est à noter que la non-linéarité de la cinétique de la prednisolone a été identifiée, chez l'homme (Loo *et al* 1978, Pickup 1979, Rose *et al* 1981), le chien (Frey *et al* 1980), et le cheval (Toutain *et al* 1984).

La signification thérapeutique de la cinétique de la prednisolone administrée en solution reste difficile à discuter. Selon Allaire *et al* (1986) et Espinasse *et al* (1986), la formulation utilisée dans ce travail s'est révélée supérieure à des formulations sans corticoïdes dans le traitement des bronchopneumonies infectieuses enzootiques des jeunes bovins, sous réserve qu'un traitement de 5 jours soit institué. La présence du corticoïde permet un

retour plus précoce à la normalité sans pour autant augmenter l'apparition des rechutes. A partir de ces essais cliniques contrôlés, on peut émettre l'hypothèse que les effets bénéfiques, observées sur les 48 premières heures du traitement, sont liés à la présence de concentrations moyennes en prednisolone de l'ordre de 50-60 ng/ml pendant la durée du traitement. De même, l'absence d'effets péjoratifs après l'arrêt du traitement (rechutes) indique que des concentrations en prednisolone inférieures à 2-3 ng/ml, dès l'arrêt du traitement, sont sans signification vis-à-vis de l'efficacité des mécanismes de défense de l'organisme. De telles conclusions ne pourraient pas être étendues *ipso-facto* à d'autres formulations d'acétate de prednisolone. En effet, avec une suspension d'acétate de prednisolone, il est concevable que les concentrations obtenues pendant le traitement soient insuffisantes pour obtenir des effets bénéfiques (ex: effet anti-inflammatoire) et que les concentrations observées après l'arrêt du traitement soient suffisantes et assez prolongées pour interférer avec les processus immunitaires ou encore d'autres fonctions corticostéroïdiques (ex: fonction de reproduction).

En définitive, cet essai permet de proposer une conclusion générale concernant l'acétate de prednisolone: quelle que soit la formulation (suspension, solution) et les excipients servant de véhicule, il est probable qu'administrée sous la forme acétate, la prednisolone développe des actions retard dont certaines manifestations biologiques peuvent se prolonger au-delà de la durée d'action des antibiotiques auxquels elle est associée. Toutefois, des conséquences thérapeutiques différentes peuvent être envisagées pour les suspensions et les solutions d'acétate de prednisolone dans la mesure où les premières peuvent permettre d'obtenir des concentrations nettement supérieures aux secondes pendant la période de traitement, et des concentrations résiduelles nettement plus faibles dès l'arrêt des administrations. Cela est le cas pour la formulation expérimentée où les substances actives (antibiotiques et corticoïde) sont en solution dans un solvant (DMSO) dont les propriétés facilitatrices sur les processus de diffusion sont bien établies.

## Résumé

Les paramètres pharmacocinétiques de la prednisolone administrée sous la forme d'une solution de prednisolone acétate par voie intramusculaire ont été déterminés chez la vache. L'analyse des processus d'absorption a montré qu'une première fraction de la dose (environ 20 %) est rapidement absorbée (temps de demi-absorption de  $1,76 \pm 0,725$  h) et qu'une seconde fraction (environ 80 % de la dose) est résorbée plus lentement (temps de demi-absorption de  $12,31 \pm 3,16$  h). Cette dualité dans le processus

d'absorption différencie les solutions des suspensions d'acétate de prednisolone. Pour ces dernières, la résorption est nettement plus lente. Les conséquences de ces propriétés pharmacocinétiques sont discutées dans le cadre de l'utilisation des associations antibiotiques-corticoïde.

### Références

- Allaire R, Raynaud JP, Van Gool F, Espinasse J, 1986. Bilan de différentes stratégies thérapeutiques dans les bronchopneumonies infectieuses enzootiques (BPIE) des jeunes bovins. Congrès Mondial de Buïatrie, Dublin, 1986 (in press)
- Alvinerie M, Toutain PL, 1982. Simultaneous determination of corticosterone, cortisol and dexamethasone in dog plasma by high performance liquid chromatography using a radial compression system. J Pharm Sci 27:813-818
- Chan KKH, Wnuck K, 1983. Microcomputer based pharmacokinetic programs for calculating absorption rate. Comput Programs Biomed 16:27-34
- Espinasse J, Allaire R, Raynaud JP, Van Gool F, 1986. Corticothérapie associée à l'antibiothérapie dans les bronchopneumonopathies infectieuses enzootiques des jeunes bovins (BPIE). Résultats cliniques. Congrès Mondial de Buïatrie, Dublin, 1986 (in press)
- Frey FJ, Frey BM, Greither A, Benet LZ, 1980. Prednisolone clearance at steady state in dogs. J Pharmacol Exp Ther 215:287-291
- Gibaldi M, Perrier D, 1975. Pharmacokinetics. In Swarbrick J (ed), Drugs and the pharmaceutical science. New York, Marcel Dekker, vol 1
- Gouyette A, 1983. Pharmacokinetics statistical moment calculations. Drug Res 33:173-176
- Koeppe P, Hamman C, 1980. A program for non linear regression analysis to be used on desk top computers. Comput Programs Biomed 12:121-128
- Loo JCK, McGilveray JJ, Jordan L, Moffat J, Brien R, 1978. Dose dependent pharmacokinetics of prednisone and prednisolone in man. J Pharm Pharmacol 30:736
- Loo JCK, Riegelman S, 1968. A new method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs. J Pharm Sci 57:918-928
- Pickup ME, 1979. Clinical pharmacokinetics of prednisolone and prednisone. Clin Pharmacokinet 4:111-128
- Riegelman S, Collier P, 1980. The application of statistical moment theory to the evaluation of *in vivo* dissolution time and absorption time. J Pharmacokinet Biopharm 8:509-534
- Rocci ML, Johnson NF, Juskow WJ, 1980. Serum protein binding of prednisolone in four species. J Pharm Sci 69:997-998
- Rose JQ, Yurchak AM, Juskow J, 1981. Dose-dependent pharmacokinetics of prednisone and prednisolone in man. J Pharmacokinet Biopharm 9:389-417
- Toutain PL, Brandon RA, Alvinerie M, Garcia-Villar R, Ruckebusch Y, 1982. Dexamethasone in cattle: pharmacokinetics and actions on the adrenal gland. J Vet Pharmacol Ther 5:33-43
- Toutain PL, Brandon RA, De Pomyers H, Alvinerie M, Baggot JD, 1984. Dexamethasone and prednisolone in the horse: Pharmacokinetics and action on the adrenal gland. Am J Vet Res 45:1750-1756
- Toutain PL, Koritz GD, De Pomyers H, Alvinerie M, Ruckebusch Y, 1983. Association chloramphénicol-prednisolone acétate: différence dans la durée d'action des principes actifs. Rev Méd Vét 134:555-558
- Toutain PL, Koritz GD, Alvinerie M, De Pomyers H, Ruckebusch Y, 1985. Prednisolone succinate and prednisolone acetate in cattle: pharmacokinetics and action on the adrenal gland. Am J Vet Res 46:719-725
- Toutain PL, 1985. Les associations antibiotiques-corticoïdes. Quelques éléments de réflexion. Bull Group Tech Vét (5):31-42
- Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T, 1978a. Statistical moment in pharmacokinetics. J Pharmacokinet Biopharm 6:547-558
- Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T, 1978b. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. J Pharmacokinet Biopharm 6:165-175