

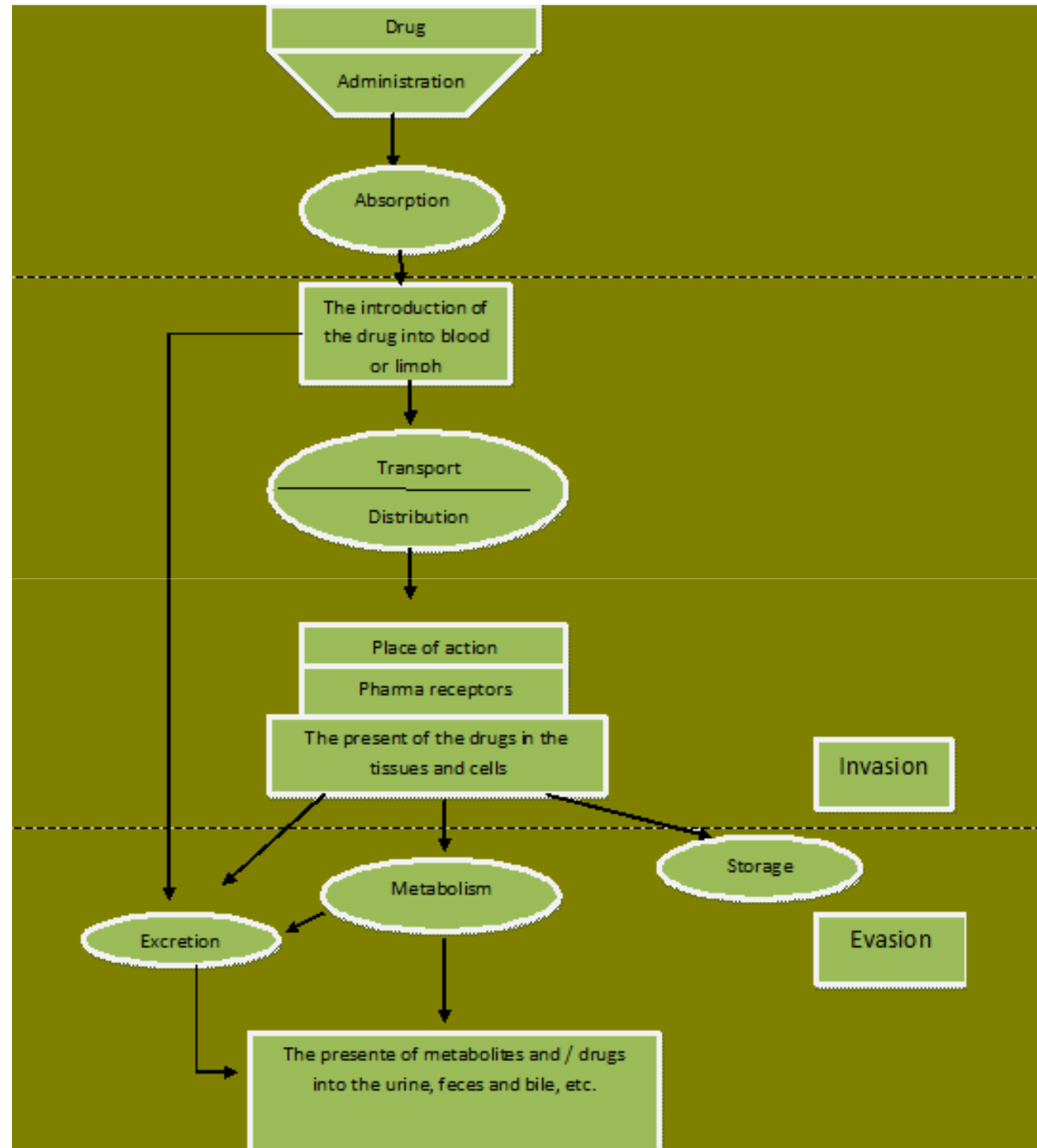
C.2.



Administration &

Absorption de médicaments

Schéma des phases d'invasion et d'évasion
(Cristina RT, 2000)



La formulation pour l'administration^(dosage)

Est la préparation pharmaceutique dans laquelle se trouve l'ingrédient actif et qui est administrée dans le corps sous forme de formulation.

Pour obtenir des effets thérapeutiques, le médicament doit entrer en contact avec le corps, en particulier avec les cellules sensibles (responsables de l'effet) du corps.

Ce contact peut être réalisé de différentes manières : **modes d'administration**

Les modes d'administration du médicament sont choisis en fonction de:

- propriétés physico-chimiques de la substance;
- lieu d'action;
- l'état de l'animal and
- la rapidité et l'intensité avec lesquelles on s'attend à ce que les médicaments agissent.

La période qui s'écoule :

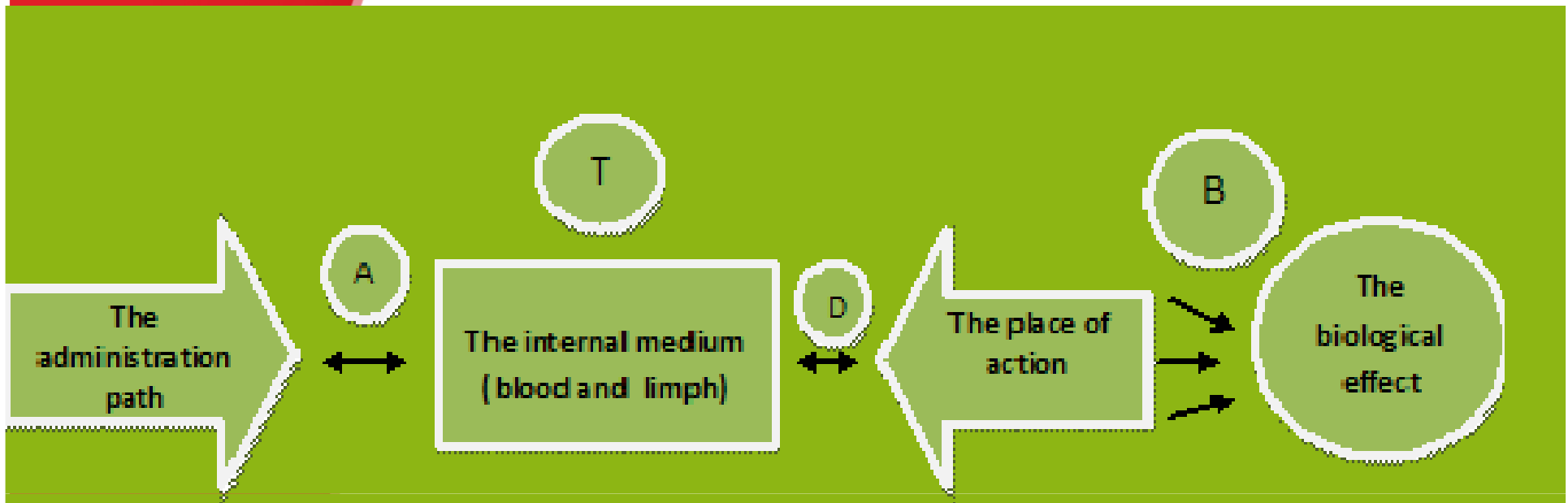
▶ du moment où la substance est administrée



jusqu'à ce que la substance commence à agir
= **période de latence**

La période de latence est basée sur le mode d'administration et dépend de :

- vitesse d'absorption,
- temps de transport dans les milieux liquides organiques,
- durée de diffusion dans les tissus,
- le temps nécessaire pour produire les changements biologiques qui déclencheront l'effet thérapeutique.



A= the absorptions speed
 T= the transportation time
 B= rate of diffusion
 D=the release time lag of the biological modifications

} $L=A+T+D+B$

La corrélation entre la diffusion dans les tissus et l'installation de l'effet

Le mode d'administration du médicament

a un rôle important dans la réussite d'un traitement et doit être choisi judicieusement.

Si une action **pharmacodynamique urgente** est nécessaire, la voie d'administration I.V. est préférable. Dans le même temps, il faut tenir compte du fait que les médicaments peuvent entrer très rapidement en contact avec les tissus.

Par conséquent, leur action peut devenir sévère et potentiellement dangereuse.

Certains médicaments, ne peuvent être administrés que d'une seule manière, par exemple :

- Suzotril peut-être administré **seulement par I.V.**,
- Acaprin, **seulement S.C.**

Parfois l'effet du médicament varie selon le **mode d'administration.**

Sulfate de magnésium administré de manière :

- **entérique** = **génère un effet purgatif,**

tandis que

- **parentérale** = **effet dépresseur** sur le SNC

Traitement local ou topique

est représenté par:

- application de poudres et de pommades sur la peau;
- instillation de gouttes dans les yeux et les oreilles;
- injection dans des tétines de solutions et / ou de formulations molles;
- introduction de pessaires dans la lumière de l'utérus.

Les modes
d'administration

Administration topique

met le remède en contact direct avec le site d'action dans la concentration la plus élevée possible, réduisant ainsi le risque de lésions des autres organes.

Dans de nombreux cas, l'absorption du **médicament** au niveau du site d'administration n'est pas souhaitée.

Au contraire, lorsqu'une **réponse généralisée ou systémique** est suivie ou lorsque **l'organe cible est éloigné du site d'administration**, l'absorption du médicament est essentielle.

Absorption

Le processus dans lequel la substance active :



Émerge de sa formulation



Et **pass**e du site d'administration



dans le sang.

Effect systémique

peut être obtenu par l'administration **orale** ou **parentérale** des préparations médicinales.

Dans ce cas, la **méthode de préparation du médicament** déterminera la voie d'administration.

Par exemple, l'absorption percutanée est suffisante pour garantir **l'effet systémique** des ectoparasitocides à verser pour-on (ex: Ivomec pour-on).

Formulations médicamenteuses

Sont préparées en tenant compte des propriétés biopharmaceutiques et pharmacocinétiques.

Le choix du remède est effectué par le clinicien en fonction de **l'intensité et de la durée** de l'effet recherché.

Chaque voie d'administration a ses propres **avantages et inconvénients**.

La nature et le nombre de différentes **barrières membranaires** que le médicament doit traverser ont une grande influence sur le taux d'absorption.

Doses

Variet en fonction de la voie d'administration. Parfois, ces variations sont très importantes :

Par exemple.

La dose de Strophantine chez le lapin/ kg.pc. is:

- 0,0003 g, par i.v.,
- 0,001 g, par s.c. et
- 0,040 g, par voie orale,

Le *ratio* de **1:3:133** entre ces modes d'administration est suggestif .

Les modes
d'administration

Il y a des modes d'administration : **naturels** et **artificiels**

Voie naturelle

consiste à administrer des médicaments sur les surfaces du corps, qui entrent physiologiquement en contact avec l'environnement extérieur.

Ce sont la **peau** et les **muqueuses** (divisées en):

- **apparent** (conjonctif, nasal, oral, vaginal)
- **non apparente** (bronchique, trachéale, œsophagienne, gastrique)

Les voies muqueuses sont :

- **digestive,**
- **respiratoire,**
- **génito-urinaire,**
- **galactophore** et
- **conjonctive.**

Les modes
d'administration

Les voies artificielles, sont appelées parentérales

(*para* =au-delà; *enteron* = intestin).

Elles impliquent la formation de **solutions de continuité** dans lesquelles des substances actives seront introduites dans le derme, par voie sous-cutanée, dans les muscles, les veines, les artères, les cavités séreuses et divers autres organes :

- i.d.,
- s.c.,
- i.m.,
- i.v.,
- i.a.,
- intra-osseuse,
- intra-articulaire,
- intra-synoviale.

Des voies artificielles sont créées artificiellement pour l'introduction de médicaments dans le corps.

Les voies artificielles ont commencé à être utilisés avec l'invention de la seringue par la tchèque **Pravaz** (en 1835)

Ils ont pour but de mettre la substance active en **contact direct** avec les tissus internes au corps, en évitant les barrières externes.

Les modes d'administration sont classés en:

- **interne** (orale and rectale) et
- **externe** (toutes les autres voies).

Absorption

A un rôle plus important lorsque les médicaments ne sont pas injectés directement dans le sang et repose sur les processus physiques de **diffusion** et de **distribution**, qui sont influencés par **des processus biologiques actifs** (par exemple, le transport contre le gradient de concentration du potassium, le transport des glucides, etc.).

Le taux d'absorption dépend de :

- **mode d'administration;**
- **formulaire de préparation et**
- **propriétés physico-chimiques du médicament.**

L'absorption du médicament est considérée comme complète lorsqu'elle atteint le **site d'action** ou la **circulation sanguine**.

Les principaux facteurs favorisant l'absorption :

- ✓ taille moléculaire,
- ✓ faible polarité,
- ✓ liposolubilité élevée,
- ✓ irrigation riche en sang et
- ✓ Bonne perméabilité au site d'administration

Voie orale

est plus souvent utilisée en médecine humaine, mais elle est également courante en médecine vétérinaire où, dans la plupart des cas, une administration forcée doit être effectuée.

La **voie orale** est utile pour les médicaments sans goût ou avec un goût qui peut être facilement masqué, en particulier pour une administration en masse (dans les fourrages ou dans l'eau).

Oralement sont administrés :

- bio stimulateurs,
- anthelminthiques et substances coccidiostatiques,
- substances anti-infectieuses,
- vitamines,
- minéraux, etc.

Voies internes

Mécanisme d'absorption orale

Voie orale – **inconvenients** :

Dans le tube digestif, les médicaments subissent diverses modifications (ex : **pénicilline G, adrénaline, la plupart des hormones** - inactivation déterminée par l'acide gastrique). Les modifications de la muqueuse digestive telles que la **gastro-entérite** conduisent à une modification du taux d'absorption, introduisant le phénomène de **malabsorption**.

Mécanisme	Organe
Passive diffusion	Bouche (B), Estomac (E), Intestine grêle (Ig), Gros intestine (Gi), Rectum (R)
Absorption par connexion	B,E,Ig, Gi, R
Transport actif	E, Ig, Gi
Transport passif	Ig
Tonique	Ig
Pinocitose	Ig, Gi, R

Voies internes

Remèdes pour l'**administration orale** en médecine vétérinaire comprennent :

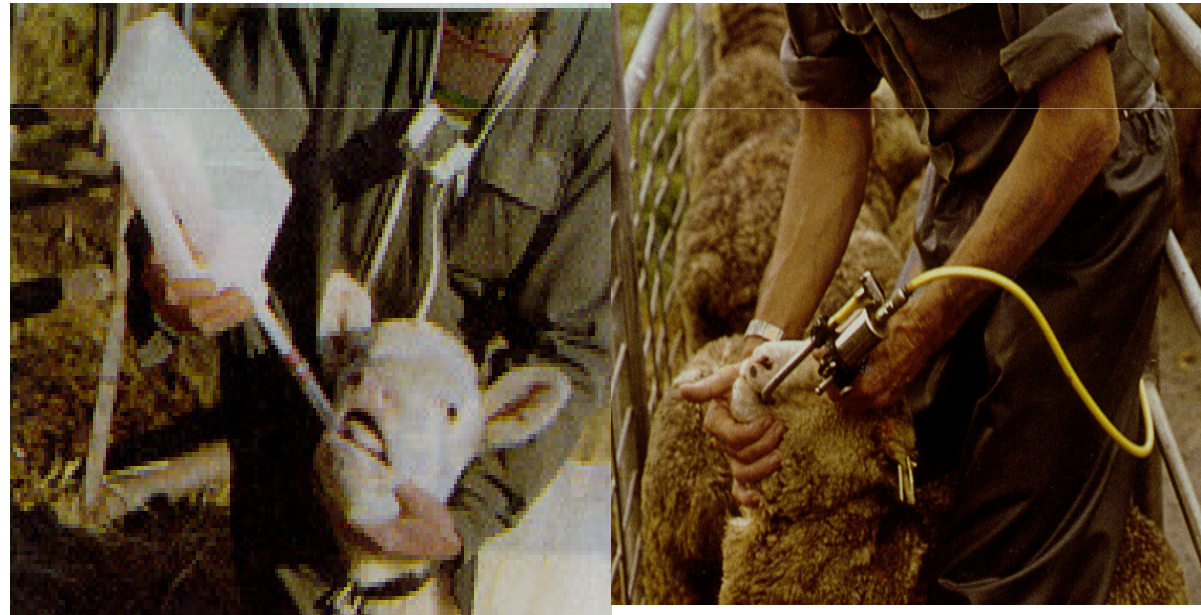
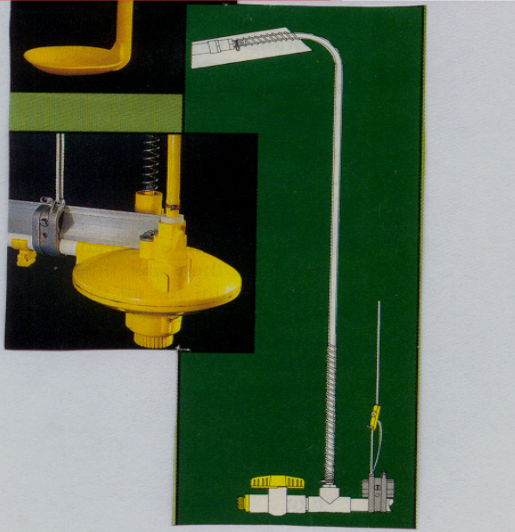
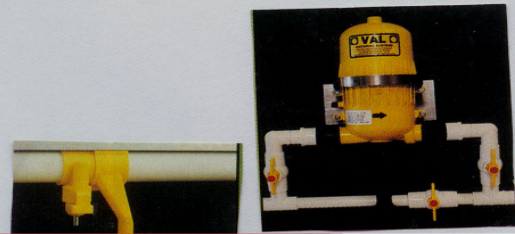
- solutions,
- suspensions,
- mélanges,
- pilules,
- gélules,
- comprimés,
- poudres,
- granulés,
- bolus and
- pré mélanges.

Muqueuse orale

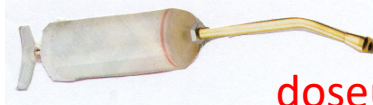
Bien qu'il ne s'agisse pas d'une muqueuse à profil absorbant, permet l'absorption de substances **hydrosolubles**.



Administration de médicaments dans le lait des veaux



Système d'eau VAL adaptable au système de type Medicator pour l'administration de médicaments



Administration avec un piston doseur et simple drencher chez le mouton

Voies internes

Entre les portions de muqueuse buccale, **muqueuse sublinguale**, mince et richement vascularisée, **absorbe le mieux.**

Voie linguale ou sublinguale

Cette méthode est utilisée exclusivement en médecine humaine pour un nombre **relativement faible de substances** (par exemple: nitroglycérine, trinitrine, isoprénaline, hormones sexuelles, etc.).

Les médicaments absorbés dans la cavité buccale échappent à l'**acide gastrique**.

Chez les ruminants

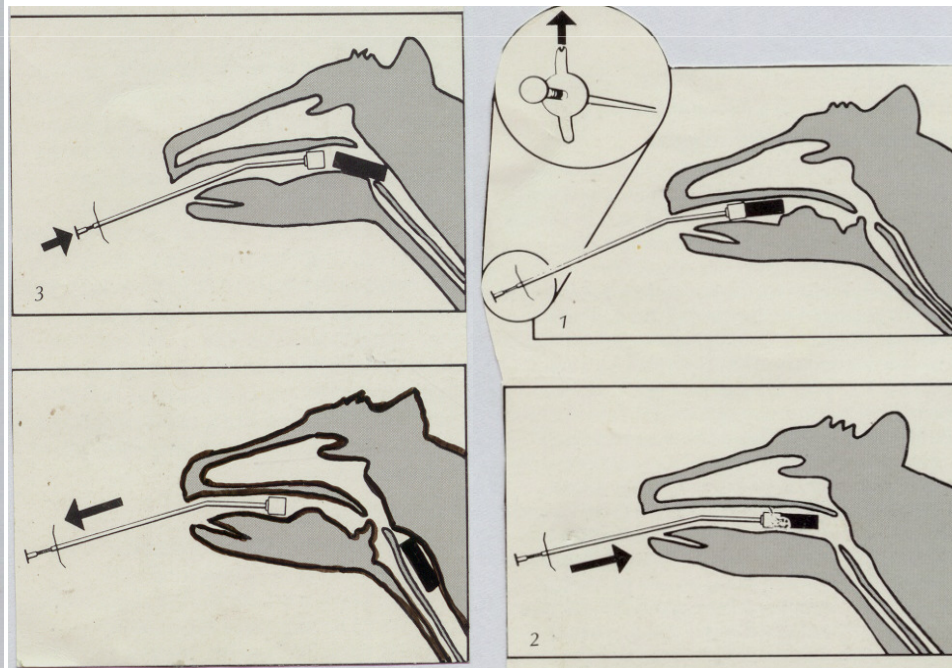
Le temps de contact des substances avec la muqueuse buccale est **plus long** que chez les autres espèces.

Cavité buccale

est utilisée pour obtenir un **effet local** dans le cas de maladies de la cavité buccale ou du pharynx.



Technique d'administration de pâtes orales



Administration de bolus chez le mouton

Voies internes

La capacité ruminale est considérable et le pH de **5,5 - 6,5** confère la capacité de fonctionner comme un **piège ionique** pour les médicaments à **caractère alcalin**.

Voies internes

Les **activités de fermentation** et les **populations microbiennes spécifiques** influent également sur la stabilité chimique de certains médicaments (ex: chloramphénicol, tétracyclines, sulfonamides et triméthoprim, etc.).

- Le degré auquel les médicaments administrés par voie orale peuvent s'échapper du **réflexe de régurgitation** déterminera le pH de l'environnement dans lequel ils sont introduits (**tant que la valeur du pH abomasal est de 3**).

Muqueuse pré-estomac

a une grande capacité d'absorption.

Dans le rumen

de nombreux médicaments peuvent être absorbés du groupe des :

- vitamines B (thiamine, riboflavine, acide panthothénique, acide nicotinique, cyanocobalamine),
- alcaloïdes (caféine, strychnine),
- sulfonamides,
- antipyrine,
- bleu de méthylène,
- alcool and ammoniac,
- minéraux (Na, K, Cl, Ca, Mg), etc.

Médicaments administrés oralement

peut éviter le réflexe de régurgitation en fermant le plateau œsophagien, et se retrouver directement dans le omasum ou les abomasums.

Dans le processus d'absorption



Composant non dissocié est celui qui



pénètre librement, en fonction du gradient de concentration.



Composants dissociés

seront soumis aux restrictions via des charges électriques et ne seront donc pas absorbés.

Muqueuse gastrique chez les monogastriques,

L'état de l'estomac peut déterminer une **absorption retardée** par le résultat de l'alimentation,

Par exemple :

Le pylore peut être fermé pendant un certain temps après l'alimentation, ce qui retarde l'action des médicaments absorbés sélectivement dans l'intestin grêle.



Connaissant la constante de dissociation du médicament (**pKa**) et le **pH** du compartiment du tube digestif, nous pouvons calculer le pourcentage d'absorption à l'aide de l'équation de Henderson-Hasselbach:

- **acide faible:** $pKa = pH + \log (C_n / C_i)$
- **base faible:** $pKb = pH + \log (C_i / C_n)$

Où: C_n = concentration désionisée
 C_i = concentration ionisée

Par exemple, la sulphadimerazine, ayant un **pKa = 7,4**, sera présente dans le rumen (**pH = 5,4**) **presque entièrement non dissociée**, ce qui permettra une bonne absorption.

Voies
internes

Voies internes

Pour être absorbé, un médicament doit être **soluble dans les gouttes de graisse**, ainsi que dans la **phase aqueuse** du contenu intestinal.

Les composés insolubles ne seront pas absorbés (ex: sulfate de baryum).

La muqueuse gastrique

▶ est une muqueuse **d'excrétion** et **non d'absorption** !

Pour cette raison, l'absorption à ce niveau sera généralement **lente et réduite**.

Bien que certaines substances puissent être absorbées ici (ex: aspirine, alcool, caféine, strychnine, vitamine PP).

Plénitude de l'estomac

Influence l'absorption!

Dans un estomac plein, les médicaments vont se combiner à certaines substances organiques.

L'absorption sera la meilleure lorsque l'estomac **est vide**.

Les substances actives recouvertes de couches de **kératine, de gluten, de salol ou de formingélatine ne se dissolvent pas dans l'estomac** et c'est pourquoi ses substances sont préparées dans des comprimés et / ou des pilules gastro-résistants.

La durée de l'absorption gastrique

Dépend d'une série de facteurs:

- **type de médicament** (liposoluble, hydrosoluble),
- **taille des particules,**
- **constante d'ionization,**
- **pH du contenu gastrique,**
- **conditions physiologiques** (vascularisation, sécrétion, tonus, motilité) **et**
- **état de plénitude de l'estomac**

Substances liposolubles

peuvent être absorbées beaucoup plus facilement que les substances hydrosolubles (dans les formules ionisées, elles ne sont pas du tout absorbées).

Coefficient de dissociation du médicament^(pKa) et le pH du contenu gastrique sont les facteurs d'absorption les plus importants.

Les acides forts, dans le pH du suc gastrique, sont les plus absorbés, tandis que les acides basiques ne sont pas absorbés.

Par conséquent, dans l'estomac: l'absorption de l'acide salicylique, de l'aspirine et des barbituriques sera optimale et ils ne se dissocieront généralement pas à ce pH, ou seulement dans un pourcentage très réduit.

Par exemple:

Si on considère la distribution théorique d'un médicament à acide faible (ayant la valeur de $pK_a = 4$), on peut constater que dans l'estomac (à $pH = 1$), **99,9%** sera **non dissociés** et sera absorbés, et **seulement 0,1%** sera **ionisés**, alors que dans le plasma, c'est **exactement le contraire** qui se produira.

L'absorption des médicaments peut également être **accélérée ou retardée** par d'autres moyens.

Par conséquent, l'administration concomitante de solutions isotoniques à la température corporelle accélère l'absorption par «**traînée de solvant**».

Par exemple:

l'alcool, les saponines, les sels biliaires, produisent l'hyperhémie de la muqueuse gastrique et augmentent l'absorption.

Voies internes

Parce que le **pH gastrique** se situe généralement entre **1** et **3** et que **le pH intestinal** dépasse **la valeur de 5**, il est à prévoir que le taux d'absorption du même médicament variera beaucoup dans les deux cas.

La différence dépendra du **pKa** du médicament

Le pH influence
l'ionisation des
électrolytes faibles

pK_a - pH	% non dissocié	
	Acide faible	Base faible
-3	0,10	99,90
-2	0,99	99,01
-1	9,09	90,91
-0,7	16,60	83,40
-0,5	24,00	76,00
-0,2	38,70	61,3
0	50,00	50,00
+0,2	61,30	38,70
+0,5	76,00	24,00
+0,7	83,40	16,60
+1	90,91	9,09
+2	99,01	0,99
+3	99,90	+0,10

Muqueuse œsophagienne

N'a pas d'importance pour l'absorption !

Dans des **cas particuliers** (ex. *diverticule oesophagien* chez des oiseaux ou des obstructions oesophagiennes chez des mammifères), une absorption peut survenir en raison d'une **stagnation prolongée** des médicaments dans ce segment.

Muqueuse intestinale

► En ce qui concerne la capacité d'absorption du médicament, l'intestin se comporte **comme une membrane lipoïde avec des pores et des systèmes de transport.**

Absorption intestinale

peut se produire sur **toute la longueur de l'intestin**, quelles que soient les différences histologiques ou le pH entre les différents segments de l'intestin.

En cas d'administration orale de médicament,

la riche vascularisation et la grande surface d'absorption de l'intestin grêle en font le **lieu d'absorption le plus important.**

La muqueuse intestinale et l'absorption

La grande surface, la présence de nombreuses villosités et la riche vascularisation (présence de grands réseaux lymphatiques et de vaisseaux sanguins) assurent une capacité d'absorption élevée.

Les **mécanismes d'absorption** par la muqueuse intestinale sont regroupés en deux catégories

- ▶ **passage insaturable** (transport passif);
- ▶ **passage saturable** (transport actif).

La plupart des médicaments **sont absorbés par diffusion passive dans le sens de concentration du gradient** (basé sur la loi de Fick).

Voies internes

La corrélation entre le **pH du milieu intestinal** et le **médicament pKa** est importante pour l'absorption, en raison de l'équation de Henderson-Hasselbach.

Dans l'intestin, ce sont surtout les bases faibles qui sont absorbées (dont le **pKa est inférieur à 8**) et, dans une certaine mesure, les acides organiques dont le **pKa est inférieur à 3**.

L'absorption à travers la muqueuse intestinale est sélective.

Ainsi,

des substances inorganiques, les ions monovalents sont beaucoup plus facilement absorbés, tandis que les ions bivalents seront absorbés avec beaucoup plus de difficulté.

Les **substances organiques** sont mieux absorbées sous une **forme non dissociée liposoluble** que sous une forme dissociée.

Voies internes

Lorsque la muqueuse intestinale est endommagée, l'absorption n'est pas sélective!

Dans le cas d'une **gastro-entérite hémorragique**, les substances qui ne sont normalement pas absorbées, ou dans une faible proportion (agissant localement), peuvent passer dans le sang provoquant un empoisonnement (ex: nitrofurane, furazolidone, anthelminthiques, etc.).

Les facteurs qui influencent la circulation sanguine et la mobilité intestinale peuvent précipiter ou retarder l'absorption.

Les substances produisant une **vasoconstriction intestinale** diminuent l'absorption, tandis que la **vasodilatation** est corrélée à une absorption plus rapide.

Voies internes

L'absorption intestinale influence également le mode d'action du médicament.

Par conséquent, la streptomycine administrée par voie orale, dans le tube digestif, agira localement, avec un taux d'absorption de seulement **5%** (chez les chiens jusqu'à **10%**), raison pour laquelle elle **ne peut pas être utilisée dans les infections générales.**

Les substances absorbées dans l'estomac et l'intestin atteignent la circulation porte où elles rencontrent la barrière hépatique.

Ici :

- une partie du médicament est métabolisée et éliminée et
- une partie pénètre dans la circulation sanguine, une autre est éliminée par la bile pour revenir dans l'intestin et former **le circuit gastro-entéro-hépatique.**

Par exemple, la tétracycline pénètre dans le **circuit entéro-hépatique** et peut s'accumuler dans le corps, entraînant une surdose.

Absorption du gros intestin

À travers la **muqueuse du gros intestin**, les substances à **faible poids moléculaire** et les **résidus de médicaments non absorbés dans l'intestin grêle** peuvent être absorbés.

La muqueuse rectale est utilisée pour l'absorption, considérée comme une **voie d'administration interne**.

Les substances administrées par voie rectale (lavements et suppositoires) sont absorbées et pénètrent dans les veines hémorroïdaires postérieures, arrivent dans la veine cave et traversent la barrière hépatique.

En conséquence, une **diffusion plus rapide** dans le corps et un **retard de métabolisation** sont observés.

En médecine vétérinaire, la voie rectale est utilisée pour les **lavements** ou les **suppositoires**, généralement chez les animaux de compagnie.

Par exemple, **l'hydrate de chloral** est généralement administré **sous forme de lavement narcotique** chez les chevaux ou également **d'antidote** en cas d'intoxication par la strychnine chez le chien.



Des recherches ont montré qu'après l'administration rectale, la **concentration sanguine n'était pas prévisible** et la plupart du temps, **était bien souvent inférieure aux besoins.**

Lorsqu'une substance se décompose rapidement dans le foie, une **différence significative** peut apparaître entre les effets déterminés, dans le cas où cette substance était administrée par voie sublinguale ou entérique.

En conclusion, l'absorption au niveau intestinal dépend des facteurs principaux suivants:

▶ **Propriétés physico-chimiques de la molécule:**

- taille,
- solubilité,
- degré de dissociation des acides ou bases,
- caractéristiques d'un mécanisme de transport physiologique spécifique, etc.

▶ **La forme et la disponibilité de la préparation Galénique** (solution, poudres, comprimés, pilules) et d'autres caractéristiques, telles que :

- taille des particules,
- le taux de décomposition,
- consistance du médicament^(masse d'incorporation)



Administration
par les voies extérieures

Voie d'inhalation

C'est un moyen d'administration important pour certains médicaments, en particulier ceux du domaine de l'anesthésiologie.

Utilisant cette manière, des substances actives sous forme gazeuse, liquide voire de très fines particules solides sont administrées aux animaux.

L'absorption peut se produire au niveau respiratoire ou dans les alvéoles pulmonaires.

La muqueuse respiratoire présente l'avantage d'une large zone d'absorption, avec une riche vascularisation et en contact direct avec l'épithélium alvéolaire des capillaires

Muqueuse respiratoire

De cette façon, des substances gazeuses telles que : l'oxygène, le dioxyde de carbone ou le mélange de CO₂ (5%) et d'O₂ (95%), appelé carbogène, sont administrées.

Le dioxyde de carbone est le **stimulateur physiologique du centre respiratoire!** Inhalé à la concentration de 5% de l'air atmosphérique, il amplifiera les mouvements respiratoires.

Les médicaments volatils sont administrés en grande partie par voie respiratoire.

Actuellement, dans la narcose, une série de substances sont utilisées, telles que: chloroforme, éther, chlorure d'éthyle, halothane, etc.

De nombreuses huiles volatiles (par exemple l'eucalyptol goménole) sont appliquées localement sous forme de gouttes dans la **muqueuse nasale** ou sont administrées avec les **formules d'inhalation ou de fumigation.**

Muqueuse respiratoire

Inhalations

Sont des formulations dans lesquelles les substances volatiles sont activées par les vapeurs d'eau, puis inhalées par le système respiratoire.

Fumigations

Suggère la combustion de substances antiseptiques et l'inhalation de la fumée produite.

Aérosols

Sont de petites particules liquides ou solides en suspension dans l'air, administrées par voie respiratoire.

Profondeur de pénétration des aérosols dans le système respiratoire dépend de la taille des particules. **Ainsi, les particules:**

- **de plus de 30 μm** restent dans *la cavité nasale, le pharynx et le larynx*
- **entre 20 - 30 μm** restent dans la trachée,
- **10 - 20 μm** dans *les bronches,*
- **3 - 5 μm** dans *les bronchioles,*
- **moins de 3 μm** pénètrent dans *les alvéoles pulmonaires.*

La taille de pénétration optimale pour les alvéoles pulmonaires est : **1 - 3 μm** .

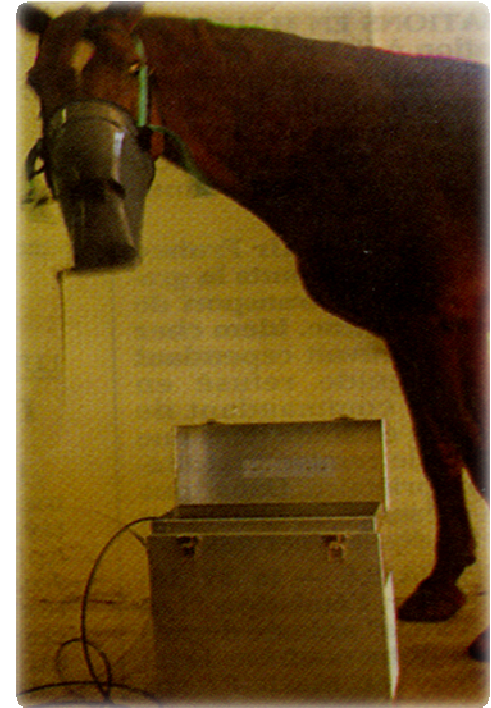
Les plus grosses particules ne peuvent pas entrer et celles de moins de **1 μm** seront éliminées par expiration.

Muqueuse respiratoire

Injections intra-trachéales,

Sont considérés comme utilisant la voie respiratoire d'administration. La substance est déposée sur la muqueuse respiratoire et, après avoir placé l'animal en décubitus latéral sur un plan incliné, elle est autorisée à s'échapper par le gradient dans le poumon.

C'est ainsi que la **solution de Lügol** est administrée dans la dictiocaulose ovine, rarement chez les veaux (iode 1,0; iode de potassium 1,5; eau distillée additionnée de 1500,0). La première administration est effectuée dans un poumon et la seconde est fait après 24 heures dans le poumon opposé.

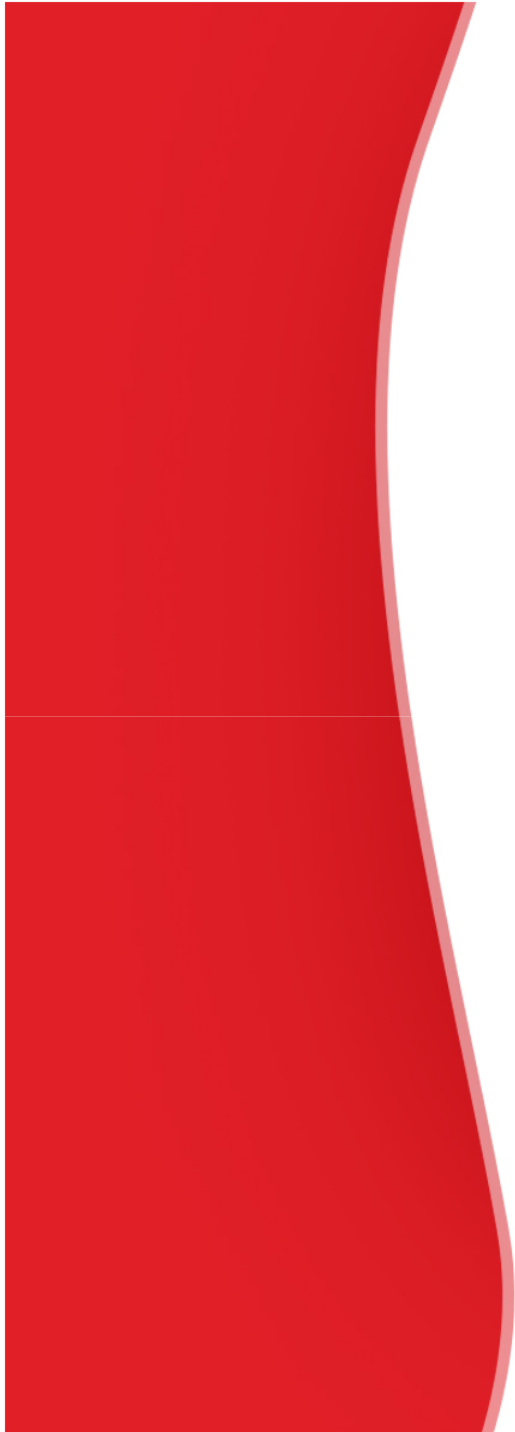


- Administration intra-trachéale.
- la perforation et l'introduction de cathéter;
 - la voie du cathéter dans la trachée.



Spray oral à deux ou trois phases

- Systèmes d'inhalation.
- pour grands animaux (Nebula 101)
 - pour animaux moyens (Nebula 81)



Absorption

à travers la muqueuse apparent

Muqueuse apparente

Les médicaments administrés sur la muqueuse apparente auront une absorption différentielle.

Muqueuse conjunctive

Elle est facilement perméable aux médicaments.

Elle est utilisée pour des applications locales, notamment des antiseptiques, des chimiothérapies, des antibiotiques, des anesthésiques, des myotiques et des mydriatiques.

Les administrations se font sous forme de **collyre**.

Ces solutions doivent être **neutres et isotoniques**.

Muqueuse nasale

est utilisée pour des **applications locales** ou pour l'inhalation des huiles volatiles par les voies respiratoires.

Généralement, la muqueuse nasale absorbe bien les médicaments et pour cette raison, elle peut être utilisée avec efficacité chez les petits animaux pour des traitements généraux.

Muqueuse apparente

Muqueuse vaginale

c'est une couche moins perméable aux médicaments, mais peut être traversée par des substances liposolubles.

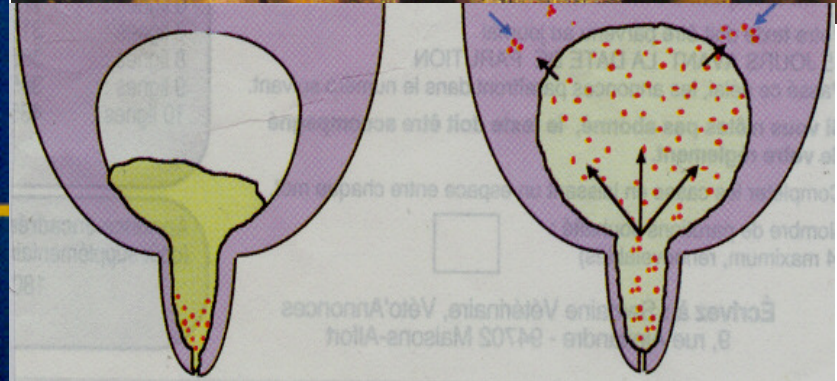
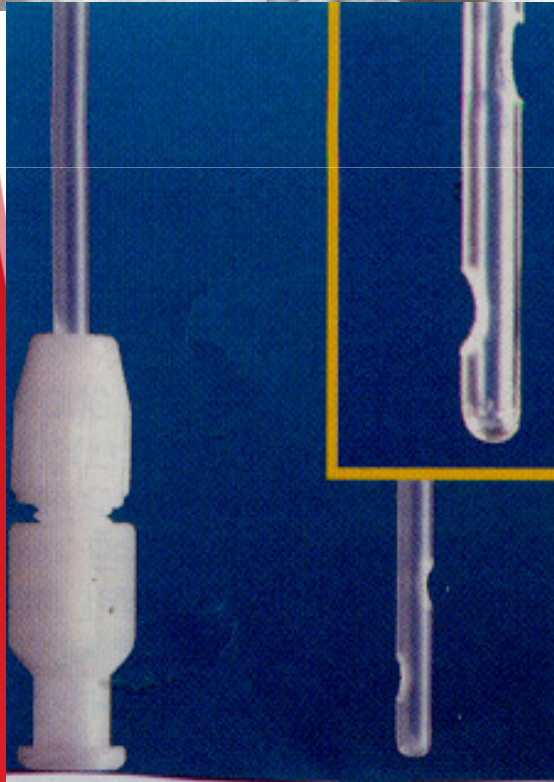
Muqueuse utérine

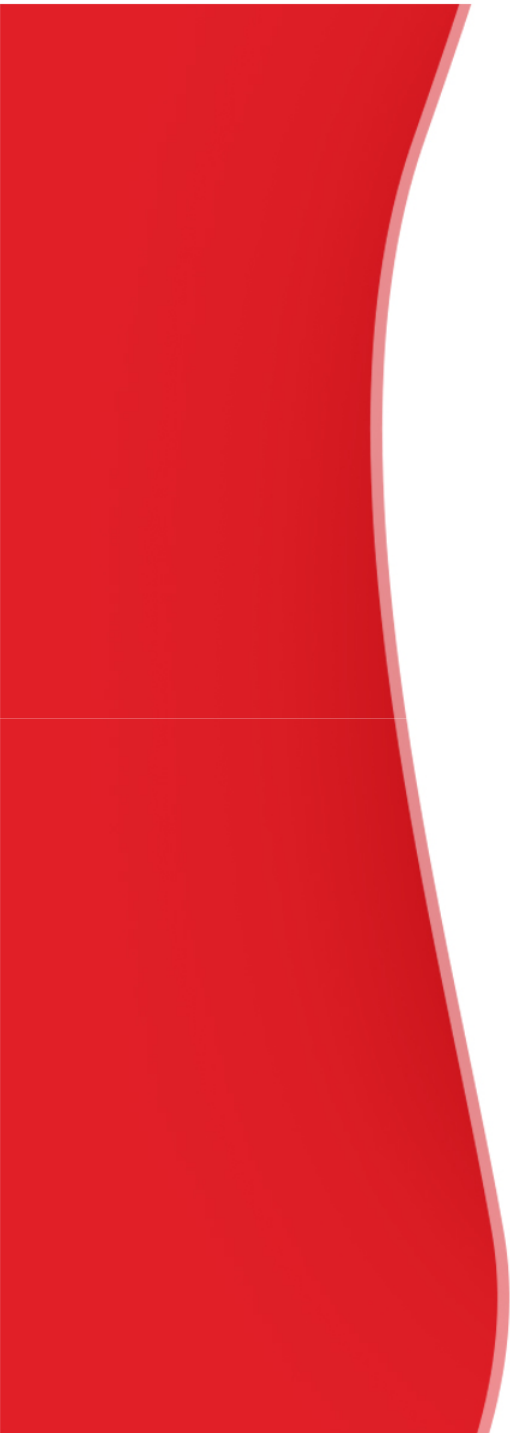
en particulier pendant la période puerpérale, absorbe bien les agents chimiothérapeutiques, les antibiotiques ou d'autres substances qui doivent être appliquées localement.

Muqueuse mammaire

Est utilisée régulièrement pour le traitement de la mammite.

Les médicaments anti-infectieux introduits dans le **sinus galactophore** auront une **action locale**.





Absorption

à travers la peau

Outre l'effet superficiel, l'absorption peut survenir après l'application de certains médicaments sur la peau, bien que la sécrétion de l'épithélium sébacé et kératinisé limite la pénétration de substances liposolubles.

**Administration
à travers la peau**

La Pénétration

du médicament à travers le derme est définie par les formules contenant des graisses ou des solvants organiques, ainsi que par la présence de follicules pileux et de la sécrétion sébacée.

L'administration locale

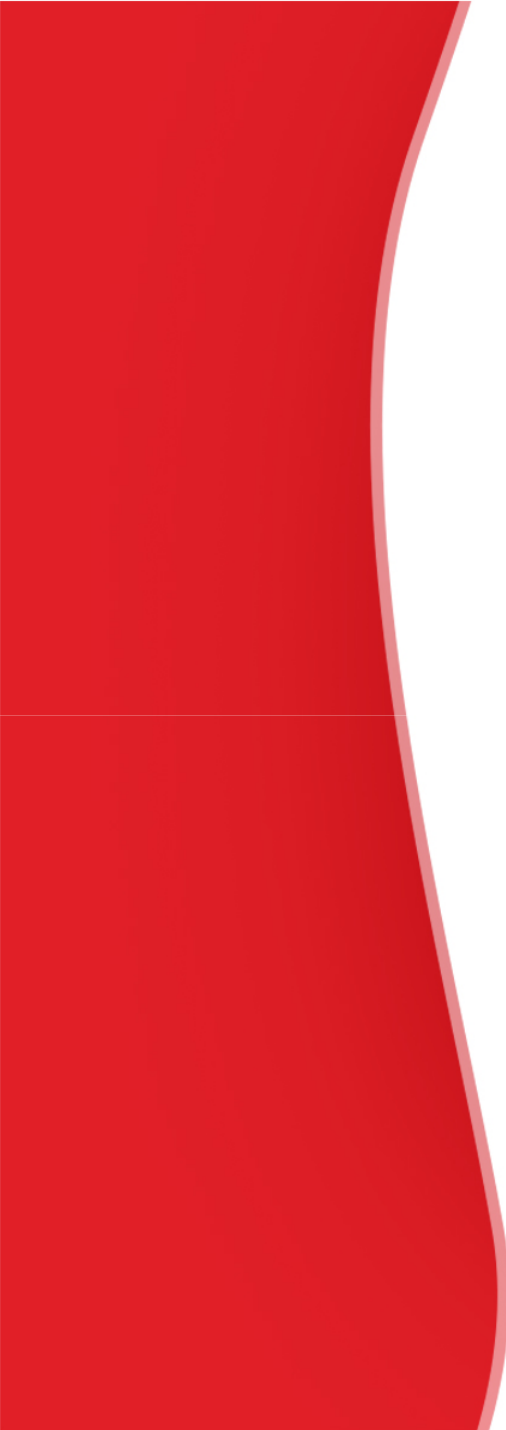
est caractérisée par des concentrations élevées de médicament et peut déterminer l'effet thérapeutique, mais uniquement sur le site d'application, alors que la quantité de médicament absorbée par l'organisme est très faible.

Les médicaments peuvent difficilement pénétrer à travers la peau, car ils sont forcés de franchir une double barrière consistant en:

- barrière hydrolipidique,
- barrière électrolytique,
- entre lesquels il y a un **gel de protéines**.

La traversée se fait différemment selon:

- propriétés physico-chimiques des substances et du solvant dans lequel elles sont incorporées,
- épaisseur de la peau,
- richesse en follicules pileux.



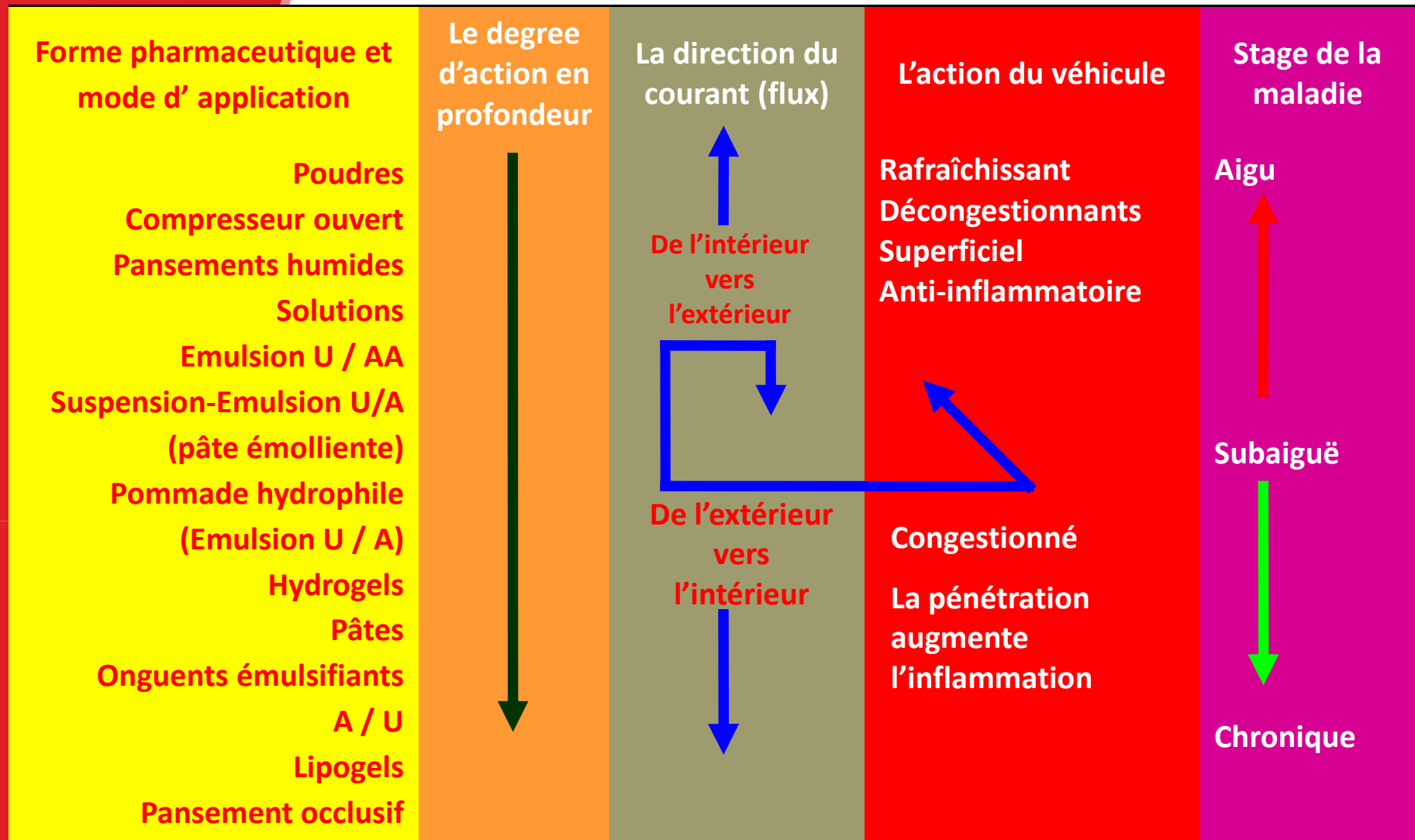
Le mécanisme de passage principal est la **diffusion passive**, mais il est également complété par le **transport actif** et la **pinocytose**.

La **diffusion passive** de médicaments peut être réalisée de deux manières principales:

- **voie transépidermique** et
- **voie trans-folliculaire**

La classification des excipients en fonction du facteur d'acanthose
(D'après: Cristina RT, 1996)

NON ACANTHOGENE	ACANTHOGENE MOYEN	ACANTHOGENE FORT
Huile de silicone, cétacéa, huile de sésame, méthylcellulose, alcool stéarylique, alcool cétylique, paraffine, glycérine, propylène glycol, stéarine, lanolin hydratée (50%), cire, PEG 400, 1500, 4000	vaseline, graisses animales	eucérine; anhydre et hydratée, vaseline jaune, axungia, huile d'olive, huile de paraffine, sorbitol (70%) acid undecilenat , beurre de cacao 70%



Classification des formes pharmaceutiques par: le degre de pénétration, l'action du véhicule et le stade de la maladie (D'après: Cristina RT, 1996)

Voie trans épidermique (transcellulaire)

est importante en raison de sa grande surface.

Cela implique:

- **croisement** du film lipidique à la surface;
- **pénétration** à travers ou entre la couche cornée de l'épiderme.

Les **substances non ionisées** avec un coefficient de partage équilibré (**valeur 1 environ**) et avec de **petites molécules** traversent **plus facilement** la couche trans épidermique.

Voie trans-folliculaire (intercellulaire)

est réalisée par l'épithélium de:

- **follicule pileux,**
- **glandes sébacée et**
- **les glandes sudoripares.**

La pénétration par cette voie est considérée comme relativement facile, mais la zone d'absorption est **beaucoup plus petite** comparée à la voie trans épidermique. Le passage se fait souvent par **diffusion passive.**

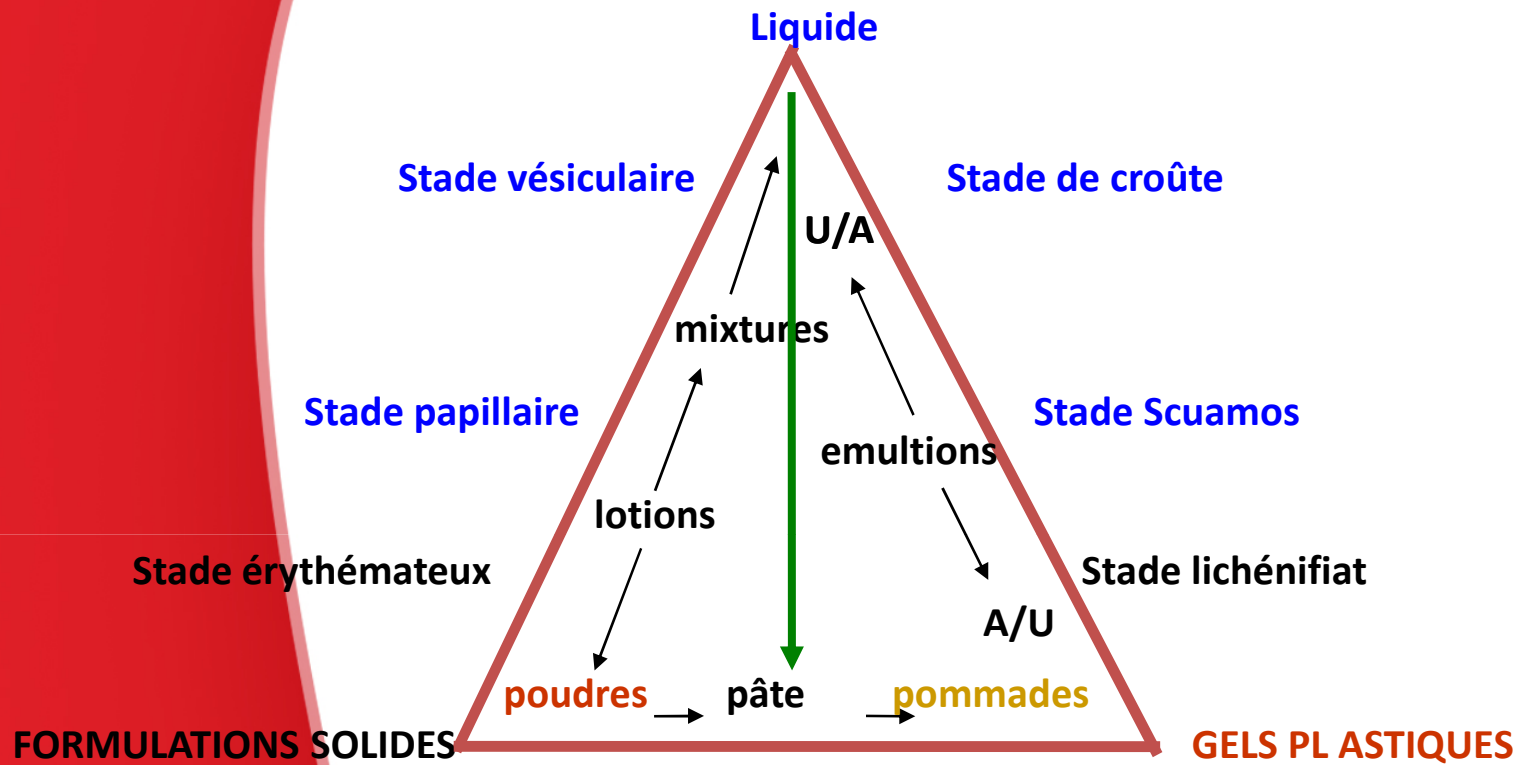
**Administration
à travers la peau**

Administration
à travers la
peau

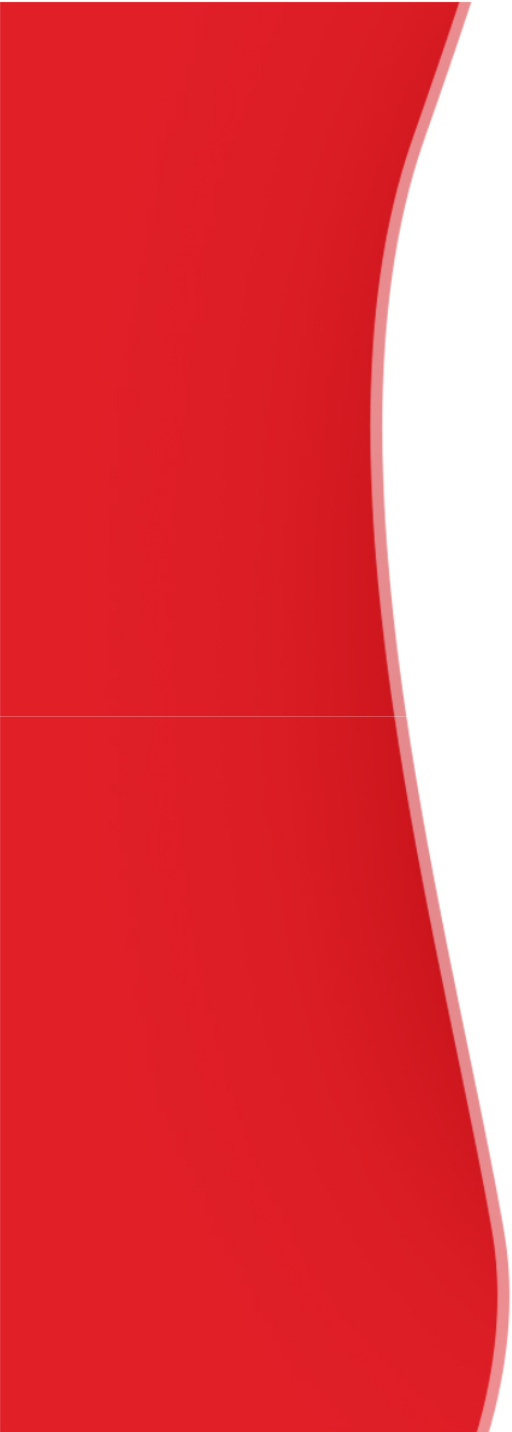
Frotter ou masser la peau **amplifiera** l'absorption percutanée en enlevant la couche cornée et en activant la circulation locale. Les **pommades**, utilisant des excipients à haut pouvoir de pénétration, seront fortement absorbées.

**Diméthylsulfoxyde(DMSO),
Diméthylformamide(DMFA) et
Dimétillactamide (DMLA)**

Permettent la pénétration par effet émollient et en augmentant l'hydratation de la couche cornée avec destruction et dissolution des lipoprotéines. Ces substances facilitent l'absorption de certains médicaments (chimiothérapeutiques, antibiotiques) auxquels ils sont associés.



Système pour l'utilisation appropriée du traitement externe dans des préparations composées de systèmes à deux ou trois phases (D'après: Cristina, R.T. 1996)



Les voies parentérales

Voies parentérales

Les médicaments parentéraux sont réabsorbés de manière **non sélective** et sont stockés **directement dans les tissus ou dans le sang**.

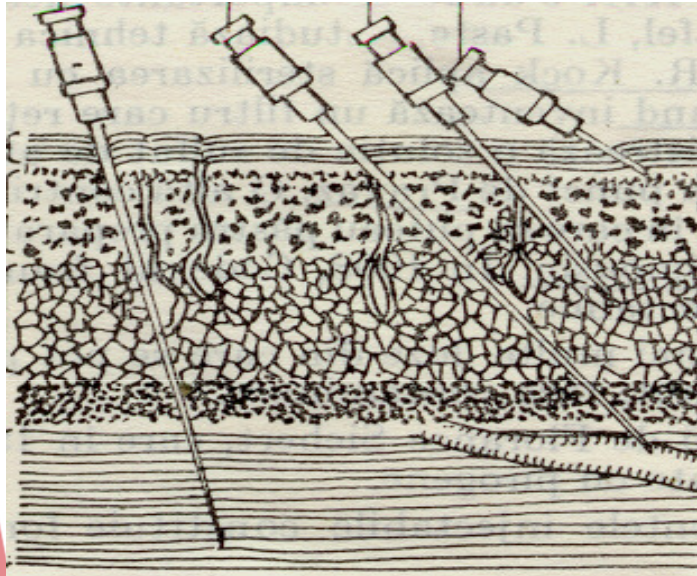
Administration parentérales

Si, par **voie orale**, des concentrations systémiques inappropriées sont atteintes (probablement en raison d'une absorption incomplète ou de la dégradation de l'intestin), une administration parentérale sera nécessaire.



Les préparations destinées à l'injection doivent être:

- **non pyrogène,**
- **stérile,**
- **ajusté à l'osmolarité et**
- **ajusté au pH du corps.**



Valeur du pH	Réaction en solution
Inférieur à 2	Fortement acide
2 – 4	Acide
4 – 6,5	Faiblement acide
6,5 - 7,5	Neutre
7,5 – 10	Légèrement alcalin
10 – 12	Alcalin
Supérieur à 12	Fortement alcalin

La valeur pH d'une solution donne une indication d'acidité ou d'alcalinité

Voies parentérales

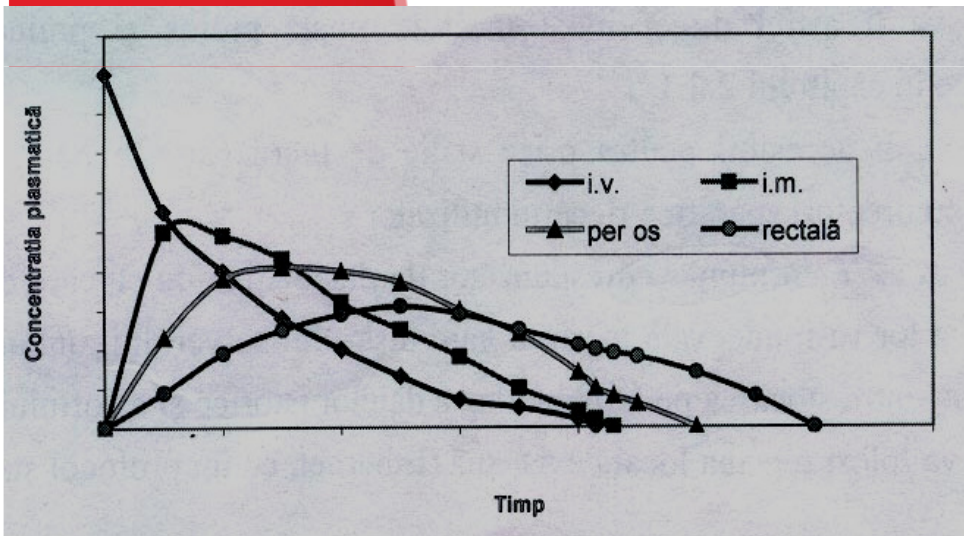
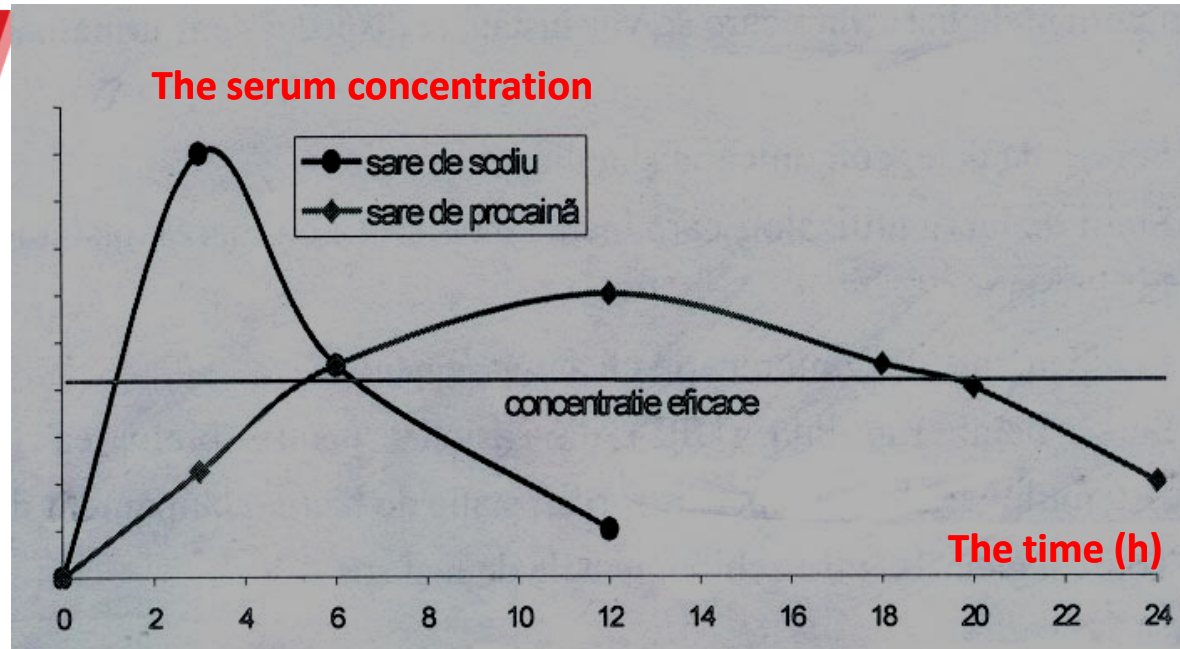
L'installation d'un effet **peut être** :

- retardé, par s.c. administration,
- rapide, par i.m. administration,
- immédiat, par i.v. administration.

L'**administration parentérale** supprime les inconvénients de l'administration orale, mais nécessite une technique d'injection **stérile**.

La voie parentérale **élimine le besoin d'un médicament de traverser une muqueuse**, représentant la première étape du processus d'absorption.

L'évolution de la concentration effective en fonction de la nature chimique du principe actif



Voie and site d'administration	Pic plasmatic
i.m.- muscles des fessiers	3,9
i.m.-croupe (fosse glutéame)	4,6
s.c.-croupe	3,3
s.c.- coté latéral à l'arrière de l'épaule	4,6

Voie intra-cutanée (i.d.)

► **Injections intradermiques** sont généralement utilisées pour:

- à des fins de diagnostic (comme la tuberculine bovine),
- pour tester la sensibilité des médicaments à certaines substances ou,
- en cas de tests allergènes.

Voie sous-cutanée (s.c.)

Il existe des endroits sélectionnés avec des tissus conjonctifs riches et accessibles, moins traversés par de gros vaisseaux sanguins et des nerfs.

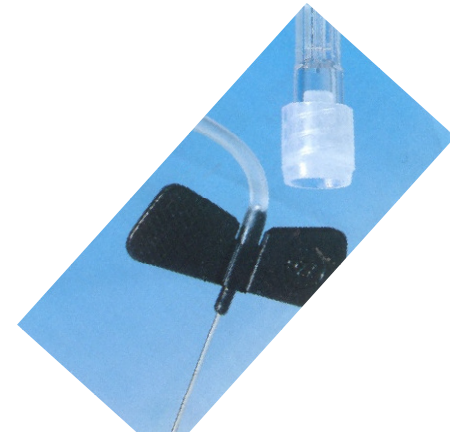
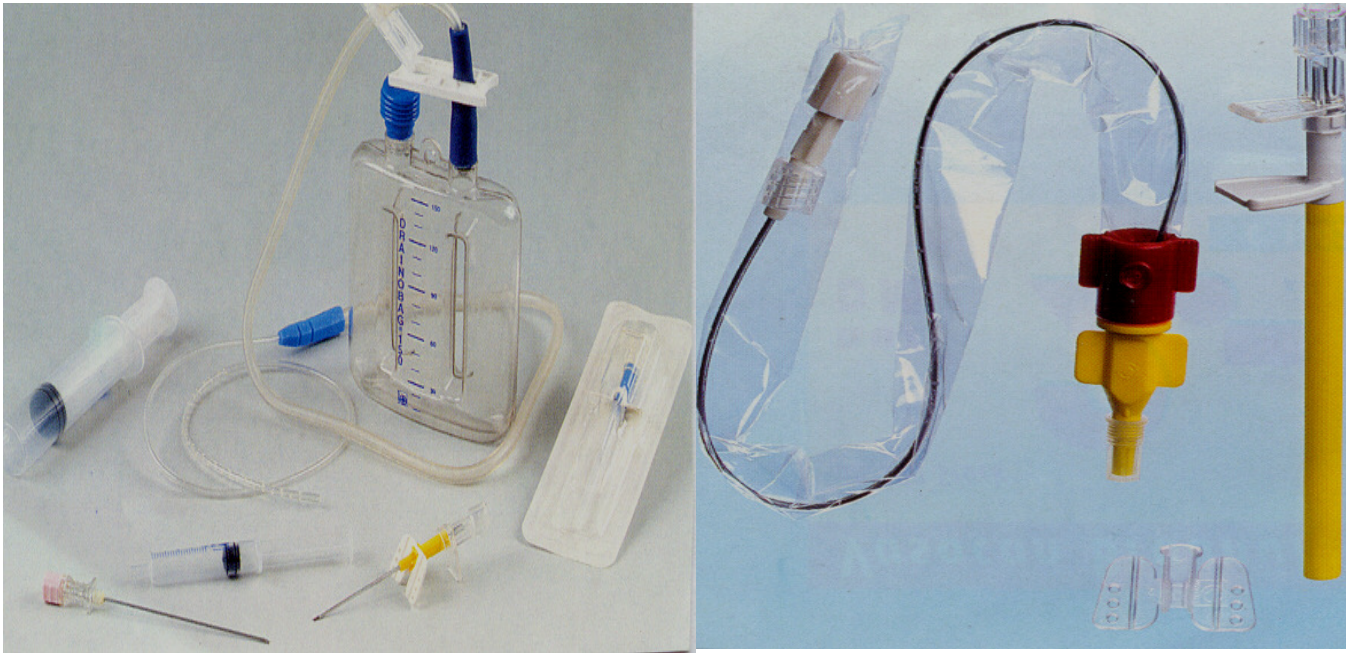
Cette voie est choisie lorsqu'une **absorption lente mais continue** du médicament est nécessaire; bien que souvent, le taux d'absorption est le même en administration intramusculaire (phénylbutazone et chlordiazepoxide)

Voies parentérales

Les médicaments sont absorbés par le réseau capillaire et l'effet apparaît généralement après **10-15 minutes**.

La résorption est amplifiée par la **hyaluronidase** pouvant être ajoutée à la solution injectable. Cela dépolarise **l'acide hyaluronique**, présent dans la substance intercellulaire.

Le **taux de résorption** peut être augmenté par la chaleur et en massant le site d'injection. Ces mesures peuvent également être appliquées lors de l'administration de grandes **quantités de solution saline**.



Nr	Longueur	Indications	Code
1	0,90 x 40	i.m., i.v., vénéssection	Jaune
2	0,80 x 40	i.m., i.v., vénéssection	Vert
12	0,70 x 30	i.m., i.v.	Noir
14	0,60 x 30	i.m., i.v. petits animaux	Bleu
16	0,60 x 25	i.m., i.v. petits animaux	Transparent
17	0,55 x 25	i.v., s.c. petits animaux and oiseaux	Violet
18	0,45 x 23	i.v., s.c. petits animaux and oiseaux	Marron
20	0,40 x 19	i.m. petits animaux and oiseaux	Blanc

Le **mécanisme d'absorption** est différent pour les huiles et les solutions aqueuses.

Les solutions huileuses atteignent les **vaisseaux lymphatiques** par :

- **pénétration dans les cellules endothéliales;**
- **passant** (d'abord la substance, puis l'huile).

**Voies
parentérales**

Voies parentérales



Substances isotoniques

sont absorbées **plus rapidement** que les solutions hypotoniques et elles sont **plus facilement** absorbées que les solutions hypertoniques. Les médicaments sont généralement solubles dans l'eau salée ou distillée, rarement dans la polyvinylpyrrolidone (PVP).

Par voie sous-cutanée, les implants organiques et tissulaires peuvent également être administrés par voie sous-cutanée sous forme de micro-comprimés hormonaux à faible taux d'absorption.

Voie intramusculaire (i.m.)

Le vétérinaire choisit la voie intramusculaire quand :

- ▶ il / elle administre des substances irritantes;
- ▶ le taux d'absorption d'un médicament administré par voie sous-cutanée n'est pas satisfaisant;

Pour l'administration des préparations de **type dépôt** (ex : fer-dextrane chez les porcelets présentant une anémie ferriprive);

Lorsque la substance injectée n'est pas une solution, mais une suspension.

La diffusion des solutions se produit sur une vaste zone et la balance osmotique dans le cas de légères solutions hypertoniques est rapidement établie.

**Voies
parentérales**



La présence d'innervations sensorielles réduites augmente la tolérance locale.

Les solutions à pH fortement acide ou basique, celles très hypertoniques et caustiques **ne peuvent pas être administrées**, car elles peuvent produire: **indurations, phlegmons, abcès ou nécrose.**

De plus, chez les animaux, contrairement aux humains, l'utilisation de la voie intramusculaire produit beaucoup **plus de douleur.**

Voies parentérales

La voie intramusculaire peut être utilisée pour l'administration de substances médicales dans des solutions aqueuses, des solutions huileuses et des suspensions fines.

C'est le meilleur moyen d'administrer des **solutions huileuses** et des dépôts de médicaments (ex: pénicilline procaine, benzathine pénicilline, hormones, etc.).

Les injections sont faite **profondément intramusculaire**, une technique d'injection appropriée évite la douleur et le risque d'introduction de substances dans les vaisseaux sanguins, une situation qui entraîne toujours des conséquences graves.



L'administration intramusculaire peut être faite à toutes les espèces, dans :

- le muscle fessier ou
- les muscles supérieurs de la cuisse.

L'administration peut également être effectuée dans les muscles cervicaux supérieurs chez les porcs, les vaches et les chevaux.

Le volume de liquide injecté en une seule administration **ne doit pas dépasser 10-20 ml.**



La voie intraveineuse

C'est le **moyen le plus rapide** d'introduire des médicaments dans la circulation générale, car il élimine la nécessité pour la substance active de traverser la barrière endothéliale. Par conséquent, la quantité totale administrée est **immédiatement disponible**.

La voie intraveineuse est utilisée:

- **pour une transfusion de plasma ou de sang**
- **lorsqu'un effet rapide est nécessaire**
- **lorsqu'un médicament est trop irritant pour être administré d'une autre manière**

- pour un contrôle précis de la dose;
- pour une administration à long terme, utiliser une canule intraveineuse pour les médicaments à action transitoire.

Les conditions spécifiques :

qu'une solution doit remplir pour pouvoir être administrées i.v. excepté les manières usuelles (stérile, non pyogénique), sont :

- il ne devrait pas être hémolytique, coagulant ou précipitant;
- il ne devrait pas être toxique pour le myocarde;
- il ne devrait pas nuire à l'endothélium vasculaire;
- il ne devrait pas causer d'embolie;
- il doit être proche de la température corporelle.

Voies parentérales

En médecine vétérinaire, à titre **exceptionnel**, le i.v. l'injection du camphre huilé est autorisée, dans les traitements des coliques chez le cheval, mais à faible dose (3 à 5 ml) administrée lentement.

La voie i.v. permet l'administration de substances qui ne sont pas tolérées par les tissus:

- Irritant
- Solutions hypertoniques ou
- Solutions alcalines

Les substances macromoléculaires pouvant être introduites par voie intraveineuse :

- gélatines (Marisang) ou
- dextrans (vétoplasme);
- substituts de plasma colloïdal, etc.

L'injection est généralement faite dans la veine jugulaire chez :

- les chevaux, les vaches, les moutons et les chèvres;
- le porc : dans les veines auriculaires
- le chat et le chien : dans la veine céphalique et les veines tarsiennes récurrentes.

Les animaux :

- **A la naissance** = **75% d'eau**
- **Le fœtus** = **86%,**
- **L'embryon** = **95% du poids du corps**

Tout au long du développement et de la maturation, le développement du squelette et du tissu adipeux, la quantité d'eau dans le corps diminue.

Dans les tissus, la distribution est différente:

- **tissus nerveux** **90%,**
- **épithélium** **70%,**
- **muscles** **75%,**
- **os** **25%,**
- **tissus adipeux** **10%.**

Selon les espèces : équidés **67 %**, bovins **64%**, ânes **62%**, ovins **61%**, chèvres **59%**, porcs **50%**.

L'estimation de la quantité d'eau dans le corps peut-être faite en utilisant deux méthodes :

La méthode de l'eau lourde (D2O) ou de l'eau tritée (HTO).

Le taux de renouvellement de l'eau représente un "**renouvellement / turn-over**" de l'eau et, chez les mammifères, le renouvellement complet de l'eau est effectué en **20 jours**.

En **24 heures**, le «turn-over» de l'eau varie selon les espèces:

- **143 ml / kg.bw chez la vache;**
- **150 ml / kg.bw chez le mouton;**
- **73 ml / kg.bw chez les chèvres;**
- **75 ml / kg.bw chez l'âne.**

Selon le but thérapeutique recherché, les perfusions peuvent être:

- avec des électrolytes;
- pour l'équilibre acide-base;
- avec des substances énergétiques
- substances reconstructrices;
- solution de remplacement du plasma colloïdal;
- en tant que médicaments.

Voies parentérales

Voie intra-artérielle (i.a.) – rarement utilisée.

Inconvénient : atteint des concentrations de médicament élevées dans certaines zones périphériques.

Voie intra-péritonéale (i.p.)

couramment utilisée, en particulier chez les chiens, les chats, les cochons et les grands animaux, mais peut également être utile chez d'autres animaux.

En raison de la **grande surface et du taux d'absorption élevé** du péritoine, cette voie est avantageuse pour l'administration de **grands volumes de liquides**.

Les injections :

dans la fosse lombaire (il convient de procéder avec précaution pour éviter d'injecter les solutions dans les organes abdominaux).

Voies parentérales

Injections intra-thoracique et intracardiaques

Sont utilisées occasionnellement dans l'euthanasie des petits animaux

Injections intra-thèques (sous -arachnoïdiennes)

Implique la pénétration de la muqueuse du SNC.

Injections épidurales

chez les bovins, en cas d'accouchement, lorsque l'abolition des contractions utérines est souhaitée. L'anesthésique local est introduit dans l'espace entre les deux premières vertèbres coccygiennes.

Injections intra-articulaire utilisée lors de l'administration d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques dans l'espace intra-articulaire (en particulier chez les chevaux).

Injections rectales, vaginales and intra-mammaires

utilisées uniquement lorsque la thérapie est nécessaire dans cette région.

Préparation injectable

Contient des substances médicamenteuses ayant une activité pharmacodynamique.

En plus de l'eau, on peut utiliser de l'huile et divers solvants organiques comme supports.

Les substances actives peuvent être dispersées; sous forme de suspensions.

Les administrations sont effectuées en petites ou moyennes unités (généralement de 1 à 20 ml).

Ils peuvent être administrés à l'aide des méthodes i.m., s.c., i.v., i.d., i.p. .

La durée de l'administration étant courte (secondes, minutes), les animaux sont plus à l'aise.

L'isotonique et l'isohydrique ne sont pas toujours nécessaires.

La préparation est faite en ampoules, rarement dans des flacons de faible volume.

Théoriquement, l'état de pyrogène (en particulier pour les petites quantités de solutions injectées) est moins important.

Préparation d'infusion

Sert rarement de mode d'administration d'un médicament.

Le transporteur exclusif sera l'eau.

Les substances actives sont dispersées: moléculaires, colloïdales et rarement des émulsions.

Ils sont préparés et administrés en grande quantité (généralement jusqu'à 100 ml).

L'administration est faite strictement en utilisant la voie le i.v.

La durée de l'administration est longue (plusieurs dizaines de minutes, voire plusieurs heures) et peu pratique pour les animaux.

L'isotonique est nécessaire, le pH de 7,4 et la composition ionique; doit être aussi proche que possible des fluides corporels.

La préparation est faite en utilisant des flacons ou des emballages de 200-1000 ml sans conservateur. Pour la dialyse péritonéale, l'emballage peut être constitué de fûts d'une capacité de 10 à 20 litres.

Les conditions de préparation doivent être parfaitement stériles, sans substances pyrogènes.

Les différences entre les injections et les perfusions
(Synthèse de : Cristina RT, 1999)



Merci de votre attention !