

## THESE

*Présentée devant*

L'UNIVERSITE PAUL SABATIER DE TOULOUSE (SCIENCES)

*en vue de l'obtention du*

GRADE DE DOCTORAT DE 3° CYCLE

SPECIALITE: MOLECULES DE SYNTHESE A PROPRIETES  
PESTICIDES OU THERAPEUTIQUES

soutenue le 5 FEVRIER 1982 par

ANNIE RODRIGUEZ



CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE LA PHARMACOCINETIQUE  
D'UN ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE  
CHEZ LE RAT ET LA SOURIS

JURY:

PRESIDENT:	M. BLANC	Professeur UPS Scs
EXAMINATEURS:	M. CROS	Professeur UPS PHARMACIE
	M. RICO	Professeur Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse
	M. CALMONT	Professeur INPT
	M. VALLEE	Chef de service Sté SANOFI Toulouse

# P L A N

## INTRODUCTION

### I - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

#### 1.1 - LA PLAQUETTE :

1.1.1 - ULTRASTRUCTURE.

1.1.2 - LA MEMBRANE PLAQUETTAIRE.

1.1.2.1 - MORPHOLOGIE.

1.1.2.2 - COMPOSITION CHIMIQUE ET BIOCHIMIQUE.

1.1.2.2.1 - LA GLYCOPROTEINE Ib.

1.1.2.2.2 - LES GLYCOPROTEINES IIb ET III.

1.1.2.3 - ROLE :

1.1.2.3.1 - LA DISPONIBILITE DE FACTEUR 3.

1.1.2.3.2 - SYNTHÈSE DES ENDOPEROXYDES.

#### 1.2 - LA FONCTION PLAQUETTAIRE :

1.2.1 - ADHESION.

1.2.2 - CHANGEMENT DE FORME.

1.2.3 - LIBÉRATION DES CONSTITUANTS ENDOPLAQUETTAIRES.

1.2.3.1 - NATURE DES CONSTITUANTS LIBÉRÉS.

1.2.3.1.1 - LES NON PROTÉIQUES.

1.2.3.1.2 - LES PROTÉINES.

1.2.3.2 - MÉCANISME.

1.2.4 - AGREGATION PLAQUETTAIRE.

1.2.4.1 - VOIE DE L'ADP.

1.2.4.2 - VOIE DES PROSTAGLANDINES.

1.2.4.3 - LA VOIE DU "PLATELET-ACTIVATING-FACTOR".

#### 1.3 - LES MÉDICAMENTS ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES :

1.3.1 - LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROÏDIENS.

1.3.2 - LES VASODILATEURS.

1.3.3 - LES SUBSTANCES ANTI-ATHEROMATEUSES.

1.3.4 - LA TICLOPIDINE.

1.3.4.1 - PROPRIÉTÉS.

1.3.4.2 - MÉTABOLISME.

# I - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

## 1.1 - LA PLAQUETTE :

1.1.1 - ULTRASTRUCTURE.

1.1.2 - LA MEMBRANE PLAQUETTAIRE.

1.1.2.1 - MORPHOLOGIE.

1.1.2.2 - COMPOSITION CHIMIQUE ET BIOCHIMIQUE.

1.1.2.2.1 - LA GLYCOPROTEINE Ib.

1.1.2.2.2 - LES GLYCOPROTEINES IIb ET III.

1.1.2.3 - ROLE :

1.1.2.3.1 - LA DISPONIBILITE DE FACTEUR 3.

1.1.2.3.2 - SYNTHESE DES ENDOPEROXYDES.

## 1.2 - LA FONCTION PLAQUETTAIRE :

1.2.1 - ADHESION.

1.2.2 - CHANGEMENT DE FORME.

1.2.3 - LIBERATION DES CONSTITUANTS ENDOPLAQUETTAIRES.

1.2.3.1 - NATURE DES CONSTITUANTS LIBERES.

1.2.3.1.1 - LES NON PROTEIQUES.

1.2.3.1.2 - LES PROTEINES.

1.2.3.2 - MECANISME.

1.2.4 - AGREGATION PLAQUETTAIRE.

1.2.4.1 - VOIE DE L'ADP.

1.2.4.2 - VOIE DES PROSTAGLANDINES.

1.2.4.3 - LA VOIE DU "PLATELET-ACTIVATING-FACTOR".

## 1.3 - LES MEDICAMENTS ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES :

1.3.1 - LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROTIDIENS.

1.3.2 - LES VASODILATATEURS.

1.3.3 - LES SUBSTANCES ANTI-ATHEROMATEUSES.

1.3.4 - LA TICLOPIDINE.

1.3.4.1 - PROPRIETES.

1.3.4.2 - METABOLISME.

## II - ETUDE METABOLIQUE :

### 2.1 - PROTOCOLE

2.1.1 - MOLECULES.

2.1.2 - ANIMAUX.

2.1.3 - METHODOLOGIE.

2.1.3.1 - AUTORADIOGRAPHIE MACROSCOPIQUE.

2.1.3.2 - SCINTILLATION LIQUIDE.

2.1.3.2.1 - PREPARATION DES ANIMAUX.

2.1.3.2.2 - ECHANTILLONS.

2.1.3.2.2.1 - PRELEVEMENT.

2.1.3.2.2.2 - PREPARATION.

2.1.3.2.2.1 - LIQUIDES BIOLOGIQUES.

2.1.3.2.2.2 - ORGANES.

2.1.3.2.2.3 - TRAITEMENT.

2.1.3.2.2.4 - COMPTAGE.

2.1.3.2.3 - TRAITEMENT DES DONNEES

2.1.3.3 - ETUDES DES METABOLITES.

### 2.2 - RESULTATS :

2.2.1 - 5332 C

2.2.1.1 - AUTORADIOGRAPHIE MACROSCOPIQUE.

2.2.1.1.1 - DISTRIBUTION CHEZ L'ADULTE.

2.2.1.1.1.1 - CINETIQUE APRES ADMINISTRATION  
UNIQUE.

2.2.1.1.1.1.1 - SOURIS.

2.2.1.1.1.1.2 - RATS.

2.2.1.1.1.1.2.1 - VOIE VEINEUSE.

2.2.1.1.1.1.2.2 - VOIE ORALE.

2.2.1.1.1.2 - CINETIQUE APRES ADMINISTRATION  
QUOTIDIENNE.

2.2.1.1.2 - METABOLISME PERINATAL.

2.2.1.1.2.1 - PASSAGE TRANSPLACENTAIRE.

2.2.1.1.2.1.1 - VOIE VENEUSE

2.2.1.1.2.1.2 - VOIE ORALE.

2.2.1.1.2.2 - EXCRETION DANS LE LAIT.

- 2.2.1.2 - SCINTILLATION LIQUIDE.
  - 2.2.1.2.1 - CINETIQUE SANGUINE.
  - 2.2.1.2.2 - DISTRIBUTION TISSULAIRE.
  - 2.2.1.2.3 - ELIMINATION.
    - 2.2.1.2.3.1 - FECALE.
    - 2.2.1.2.3.2 - URINAIRE.
- 2.2.1.3 - ETUDE DES METABOLITES :
  - 2.2.1.3.1 - SEPARATION DE FRACTIONS RADIOACTIVES D'URINES BRUTES.
  - 2.2.1.3.2 - EXTRACTION FRACTIONNEE DES METABOLITES.
- 2.2.2 - 2362.
  - 2.2.2.1 - AUTORADIOGRAPHIE MACROSCOPIQUE.
    - 2.2.2.1.1 - DISTRIBUTION CHEZ L'ADULTE.
      - 2.2.2.1.1.1 - CINETIQUE APRES ADMINISTRATION UNIQUE.
        - 2.2.2.1.1.1.1 - VOIE VEINEUSE.
        - 2.2.2.1.1.1.2 - VOIE ORALE.
      - 2.2.2.1.1.2 - CINETIQUE APRES ADMINISTRATION QUOTIDIENNE.
    - 2.2.2.1.2 - METABOLISME PERINATAL.
      - 2.2.2.1.2.1 - PASSAGE TRANSPLACENTAIRE.
      - 2.2.2.1.2.2 - EXCRETION DANS LE LAIT.
  - 2.2.2.2 - SCINTILLATION LIQUIDE.
    - 2.2.2.2.1 - DISTRIBUTION TISSULAIRE.
    - 2.2.2.2.2 - ELIMINATION.
      - 2.2.2.2.2.1 - URINAIRE
      - 2.2.2.2.2.2 - FECALE.

## 2.3 - DISCUSSION :

- 2.3.1 - 5332 C.
  - 2.3.1.1 - METABOLISME CHEZ L'ADULTE.
    - 2.3.1.1.1 - ABSORPTION.
    - 2.3.1.1.2 - DISTRIBUTION.
    - 2.3.1.1.3 - ELIMINATION.
  - 2.3.1.2 - METABOLISME PERINATAL.
- 2.3.2 - 2362.
- 2.3.3 - BILAN.

### III - ETUDE TOXICOLOGIQUE :

#### 3.1 - MOTIVATIONS

#### 3.2 - L'EXPLORATION FONCTIONNELLE

3.2.1 - LES TESTS FONCTIONNELS

3.2.2 - LES TESTS LESIONNELS

#### 3.3 - ETUDE EXPERIMENTALE

3.3.1 - PROTOCOLE

3.3.2 - RESULTATS

3.3.3 - DISCUSSION

CONCLUSION

REFERENCES

Le travail que nous venons de présenter permet de tirer un certain nombre de conclusions en ce qui concerne le métabolisme et la toxicité des deux produits de structure thienopyridinique : le 5332C et le 2362.

Au plan métabolique, les différentes études ont montré que, quel que soit l'analogue considéré, le métabolisme est très voisin si l'on envisage par exemple les données morphologiques obtenues par autoradiographie macroscopique. S'il n'a pas été possible de préciser de manière complète, la structure de tous les métabolites éliminés dans l'urine par exemple, on peut logiquement penser que les deux analogues structuraux suivent des voies métaboliques analogues dans la mesure où par autoradiographie, on retrouve des fixations persistantes sur des structures anatomiques qui sont très spécifiques au plan métabolique : la glande thyroïde, les bronchioles pulmonaires entre autres. Cela est aussi confirmé par les données cinétiques comparables obtenues pour ces deux produits.

Au plan toxicologique, notre travail autoradiographique a permis de constater la persistance du produit ou de certains de ses métabolites dans le rein principalement à la jonction cortico-médullaire. Une telle fixation pourrait rendre compte d'une éventuelle néphrotoxicité. Les investigations que nous avons menées ont montré dans des conditions expérimentales bien précises que la prise de ce produit ne modifie pas la fonction rénale.

Notre travail constitue ainsi, un nouvel exemple de l'intérêt et de la nécessité d'études pluridisciplinaires concertées dans les investigations métaboliques et toxicologiques des xénobiotiques.