

Rôle de la microflore digestive sur le métabolisme du chloramphénicol, par D. CORPET, J. M. WAL, G. BORIES, *Laboratoire de Recherches sur les Additifs alimentaires, I. N. R. A., 180, chemin de Tournefeuille, 31300 Toulouse, France.*

Le chloramphénicol (CP) voit actuellement son emploi restreint en raison de sa toxicité sur la moelle osseuse. Or le mode d'action toxique du CP est mal connu. Certains auteurs ont incriminé les produits de la réduction du groupe nitro du CP, mais sans avoir étudié leur formation *in vivo*. Nous avons cherché à analyser qualitativement et quantitativement l'intervention de la microflore intestinale sur le métabolisme du CP, en particulier dans les phénomènes de réduction.

Quatre rats axéniques et quatre rats holoxéniques, maintenus individuellement en cage à métabolisme dans des isolateurs, ont été intubés avec du CP marqué au tritium. Les urines, prélevées quotidiennement pour chaque rat pendant 3 jours, ont été extraites à différents pH par l'acétate d'éthyle. Les fèces, prélevées pendant 4 jours, ont été hydrolysées par HCl. Ces différents extraits ont été analysés par chromatographie liquide haute performance (CLHP). Les fractions collectées en sortie de colonne ont été comptées en scintillation liquide, et les différents pics obtenus quantifiés, et identifiés par comparaison avec des standards en CLHP et en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Les résultats obtenus sont les suivants : 1) La radioactivité (RA) globale excrétée par les deux types de rat est similaire, mais la part urinaire de cette RA est plus faible chez l'axénique (28 p. 100) que chez l'holoxénique (42 p. 100). 2) L'élimination de la RA est globalement ralentie chez l'axénique ; ainsi la part de RA excrétée dans les fèces le premier jour est beaucoup plus faible chez l'axénique (29 p. 100) que chez l'holoxénique (53 p. 100). 3) Les produits de réduction, et en particulier le CP-amine-acétylée sont les métabolites majeurs chez l'holoxénique (70 p. 100 de la RA excrétée). Mais on en retrouve aussi, en quantité beaucoup plus faible, chez l'holoxénique (5,5 p. 100 de la RA excrétée). 4) Les produits de réduction sont excrétés en majeure partie dans les fèces aussi bien chez l'holoxénique (76 p. 100) que chez l'axénique (88 p. 100).

Ces résultats peuvent être interprétés ainsi : 1) L'absorption du CP et de ses métabolites est globalement moins importante chez l'axénique. Il pourrait s'agir d'une moindre réabsorption des glucuronides du CP, non hydrolysés par la flore chez l'axénique. 2) Le transit digestif est plus lent chez l'axénique que chez l'holoxénique. 3) La microflore digestive est bien le principal agent de la réduction du CP, ce qui confirme les études *in vitro* conduites par d'autres auteurs. L'animal axénique a cependant permis de quantifier la part due aux réductases tissulaires. 4) Il semblerait que cette réduction tissulaire ait lieu essentiellement dans le tube digestif, étant donné l'importance de la part fécale de l'excrétion des produits réduits chez l'axénique.

Conclusion : La réduction du CP est essentiellement d'origine microbienne. Mais dans la mesure où les cibles des métabolites toxiques du CP sont les cellules souches de la moelle osseuse, on peut se demander s'il n'y a pas réduction du CP *in situ*. L'utilisation de l'axénique nous permet de répondre qu'il existe une réduction du CP dans les tissus, mais : 1) la quantité de produits réduits est faible, 2) il semble que ces produits soient formés dans le tube digestif, 3) leur réabsorption semble peu importante.