

Antibiotiques et chimiothérapeutiques : de la recherche à la pratique

Autor(en): **Pilloud, M.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **124 (1982)**

PDF erstellt am: **21.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-587940>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Antibiotiques et chimiothérapiques – De la recherche à la pratique¹

I. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités du chloramphénicol et du thiamphénicol

par M. Pilloud²

Après avoir rappelé, dans notre travail intitulé «Antibiothérapie dans la pratique» [20], quelques généralités sur l'emploi des antibiotiques, nous reprenons maintenant, médicament après médicament, quelques particularités de chacun des anti-infectieux, qui sont parfois méconnues ou négligées des praticiens, mais qui peuvent être d'importance dans une thérapie. Notre but est donc de rassembler et de mettre à disposition des praticiens les résultats des recherches de ces dernières années sur les antibiotiques et chimiothérapiques.

Chloramphénicol

Chimie et Biochimie

Particularité chimique: [6, 14] Le chloramphénicol, découvert en 1947, est l'unique substance naturelle à posséder une partie nitrobenzénique et être un dérivé de l'acide dichloroacétique. Le chloramphénicol est un alcool fortement lipophile très

¹ *Redaktionelle Vorbemerkung.* Herr Kollege Michel Pilloud, praktizierender Tierarzt in Aubonne, VD hat vor 10 Jahren am veterinär-pharmakologischen Institut in Bern mit einer Arbeit «Pharmacocinétique, liaison aux protéines et dosage de l'oxytétracycline et du chloramphénicol chez le cheval et la vache» doktortiert.

Es ist dies *eine* aus einer laufenden Serie von Arbeiten dieses Instituts, die mithelfen wollen, die medikamentöse und vor allem antibiotische Therapie auch in der Tiermedizin auf rationelle Grundlagen zu stellen. Wir zitierten vor über 10 Jahren F. K. Stadlin (dieses Archiv, 111, 119–129, 1969) «Unsere Thierärzte sind Männer der Erfahrung, welche ihre Lehren mit grossem Geschick in der Praxis anwenden, .. deren ganze Materia medica in einigen Salzen, Salben und Kräutern besteht, die sie auf ihrer ewigen Jagd landauf, landab, in allen vorkommenden Krankheiten aus ihrem Bündel an den Mann bringen, das Übrige dem lieben Gott und dem Zufall überlassen» und fügten bei «es wäre die Situation anderthalb Jahrhunderte später um nichts besser, müssten wir bloss «Salze, Salben und Kräuter» durch «Antibiotika, Kortikosteroide und Vitamine» ersetzen». Indessen scheint die Zeit reif geworden zu sein, den lieben Gott zu entlasten und den Zufall zu verschmähen.

Es ist erfreulich, dass Kollege Pilloud sich der Mühe unterzieht, in einer Reihe von Publikationen – von denen die vorliegende die erste ist – eine Anzahl gebräuchliche Antibiotika und Chemotherapeutika zu besprechen. Eine grundsätzliche Einleitung dazu gab er in seinem Beitrag «Antibiothérapie dans la pratique» (dieses Archiv 123, 335–344, 1981). Wir möchten auch den deutschsprachigen Kollegen diese nützliche Reihe angelegentlich zur Lektüre empfehlen, denn dazu sind wir doch wohl alle mit unserem Français fédéral in der Lage. R. F., B.

² Adresse: Dr Michel Pilloud, médecin vétérinaire, ch. des Sapins 14, CH–1170 Aubonne

peu soluble dans l'eau (2,5 g/l). Aux pH physiologiques, il n'est pas dissocié. Il est extrêmement stable. En solution aqueuse, il peut être bouilli sans perdre son activité.

Incompatibilités physico-chimiques: [5, 23] Le chloramphénicol ne peut pas être mélangé avec les médicaments suivants: ampicilline, tétracyclines, macrolides, polymyxine, gentamicine, sulfamidés, corticostéroïdes, vitamines des groupes B et C. (De nombreuses préparations sur le marché présentent malheureusement de telles incompatibilités.)

Interaction avec d'autres médicaments: [5, 8, 9, 23] Le chloramphénicol ralentissant et diminuant l'activité enzymatique dans l'organisme, même plusieurs semaines après la fin d'une thérapie, les temps d'action et les taux de certaines substances pourront être augmentés dangereusement; il s'agit notamment des médicaments suivants: antiarythmiques, barbituriques, codéine, dicoumarol, kétamines, phénothiazides, phénytoïne et tolbutamide.

Le chloramphénicol étant immuno-suppressif, une administration simultanée et prolongée de corticostéroïdes pourrait avoir des conséquences dangereuses. Aucun traitement au chloramphénicol ne peut être fait dans les semaines qui précèdent ou suivent une vaccination.

Enfin, l'activité du chloramphénicol sera diminuée en présence de fer, d'acide folique et de vitamines du complexe B.

Bactériologie

Mode d'action: [6, 14] Le chloramphénicol agit principalement de manière bactériostatique; quelques germes cependant, dont hémophilus influenzae, sont tués. Le chloramphénicol se fixe de manière réversible à la subunité 50 S des ribosomes (à un site très proche de celui des macrolides et lincosanides) à un des lieux de fixation de l'ARN de transfert. Par action du chloramphénicol sur la peptidyl-transférase, la synthèse des protéines est inhibée. Le chloramphénicol agit comme analogue d'une dipeptide et antagoniste du substrat peptidyl pour l'enzyme.

L'inhibition de la synthèse des protéines peut aussi s'étendre aux cellules immatures, en prolifération des macro-organismes (cellules de l'hématopoïèse dans la moëlle osseuse). Seule la peptidyl-transférase des ribosomes des mitochondries est sensible, mais pas celle des ribosomes cytoplasmiques.

Spectre d'action: [6, 14, 17] Le chloramphénicol a un très large spectre d'action qui s'étend des germes gram - et gram + aux rickettsies, mycoplasmes et chlamidies. L'activité contre les germes gram - est légèrement supérieure à l'activité contre les germes gram +. Les mycobactéries sont naturellement résistantes; Les pseudomonas aeruginosa nécessitent des concentrations élevées qui ne peuvent être atteintes et maintenues in vivo; il faut donc les considérer comme résistantes.

Concentrations minimales inhibitrices: [4, 6, 10, 11, 14, 17] Les CMI pour la plupart des germes (exception faite des souches résistantes) se situent entre 1 et 15 mg/l, ce qui est relativement élevé si l'on compare avec d'autres antibiotiques. La concentration thérapeutique moyenne admise généralement, proche du mode des sensibilités

(2 à 8 mg/l), est de 5 mg/l. Des concentrations un peu plus élevées sont nécessaires pour inhiber la croissance des proteus, pseudomonas pseudomallei et enterobacter.

Résistances: [6, 14, 17] A part les résistances naturelles, deux autres types se présentent avec le chloramphénicol: La résistance chromosomale se développe progressivement (comme pour la pénicilline, mais plus rapidement [8]) et s'explique par le fait que les germes deviennent imperméables au chloramphénicol.

La résistance extra-chromosomale, transmise par plasmide, repose entre autre sur une inactivation du chloramphénicol par une acétyl-transférase. Ce type de résistance se trouve chez les bactéries gram – (colibacilles, salmonelles, hémophilus, etc.) par l'intermédiaire d'un grand plasmide (plusieurs dizaines de gènes) et chez les staphylocoques par des petits plasmides (quelques gènes).

Cette résistance par plasmide est relativement peu stable pour le chloramphénicol et peut se perdre rapidement chez les staphylocoques et les salmonelles. Une résistance multiple contre d'autres antibiotiques est transmise simultanément (par les grands plasmides) notamment contre les tétracyclines, sulfamidés et streptomycine. Une monorésistance au chloramphénicol n'existe pratiquement pas.

Actuellement, le principal problème est la résistance des colibacilles chez les veaux (plus de 60% pour le chloramphénicol). Par contre, il faut mentionner que les rickettsies ne développent pas de résistance au chloramphénicol.

Interaction avec d'autres antibiotiques: [14] En règle générale, les associations de chloramphénicol avec les bactéricides du groupe des bêta-lactames (pénicillines, céphalosporines) et avec le triméthoprime sont antagonistes, les associations avec les autres antibiotiques sont additives.

On notera les exceptions suivantes: les associations avec les aminoglycosides (proteus et entérobactéries), chinolone (entérobactéries), macrolides et lincosanides (staphylocoques), sulfamidés (pseudomonas pseudomallei) sont antagonistes. Les associations avec l'ampicilline (hémophilus influenzae, le chloramphénicol étant aussi bactéricide), pénicillines sensibles à la pénicillinase (staphylocoques produisant de la pénicillinase), polymyxines (klebsielles et pseudomonas) peuvent être synergiques.

Comme autre interaction, l'association de chloramphénicol avec d'autres antibiotiques peut augmenter le danger de suprainfection ou de sélection de souches multirésistantes. C'est le cas surtout avec les tétracyclines.

Pharmacocinétique

Diffusion dans l'organisme: [2, 3, 7, 12, 15, 16, 18, 19, 25, 30–33] Le chloramphénicol étant fortement lipophile, pénètre facilement dans les cellules et diffuse largement dans l'organisme. Le volume de distribution apparent est voisin de 1 ou supérieur à 1 (bovins: 0,8 l/kg, chevaux: 1,8 l/kg [18, 19]). Les concentrations de chloramphénicol totales dans les différents organes sont plus élevées que dans le sang, mais très diverses [3, 15, 25]. Elles ne permettent pas de préciser le dosage car la concentration de la partie libre, seule active, n'est pas connue; elle est probablement égale ou inférieure à celle dans le plasma sanguin [16]. Il faut cependant noter que des concentrations relativement élevées de chloramphénicol (non décelables par des méthodes microbiologi-

ques, mais seulement par des méthodes chimiques) persistent encore longtemps (0,5 mg/kg 165 h post inj. chez les bovins adultes et jusqu'à 3 semaines chez les veaux) alors que les taux sériques sont indécélables [7, 15]. Ceci provient du fait que la diffusion du compartiment central (sang) au compartiment périphérique (organes) est plus rapide que dans le sens inverse.

Chez les chiens [25] et les bovins [16], on a trouvé des concentrations de chloramphénicol dans la bile plus élevées que dans le sang, mais elles varient énormément (dans des rapports de 1 à 10) d'un moment à l'autre et d'un individu à l'autre. On ne peut donc pas s'y fier pour le calcul d'un dosage.

Dans le liquide céphalo-rachidien et dans l'humeur aqueuse de l'œil, les taux de chloramphénicol correspondent au tiers des concentrations sanguines totales [14, 25].

Après avoir maintenu stables les taux sériques d'antibiotiques par des injections intramusculaires répétées, Ziv et autres [30-33] ont déterminé que les concentrations de chloramphénicol dans le lait sont pratiquement égales à celles de la partie libre du médicament dans le sérum, aussi bien dans une mamelle fortement enflammée que dans une tétine saine.

Liaison aux protéines: [18, 19, 21, 29, 31] La liaison du chloramphénicol aux protéines du plasma sanguin est plutôt faible (30 à 50% aux concentrations thérapeutiques) et varie peu d'une espèce à l'autre. Elle est plus faible (moins de 30%) chez les très jeunes individus.

La liaison aux protéines du lait est pratiquement négligeable dans une mamelle saine en période de lactation. Au tarissement elle est semblable à celle du sérum.

Elimination: [6, 7, 8, 18, 19, 21, 24, 25, 26, 28] Le chloramphénicol est éliminé surtout par métabolisation. Le métabolite principal est un glucuronide chez la plupart des espèces animales. Chez les bovins, il représente les $\frac{3}{4}$ du chloramphénicol métabolisé [18]. Les chats font exception car ils n'ont pas la possibilité de la glucuroconjugaison [28].

Une faible quantité du chloramphénicol non métabolisé est éliminé dans l'urine (moins de 10%) [6, 24] sauf chez les chats (25%) [26]. Dans l'urine des chiens et des bovins, on a cependant déterminé des concentrations de chloramphénicol actif 50 à 100 fois plus élevées que dans le plasma sanguin [18, 19, 25].

Les métabolites, éliminés essentiellement par les reins disparaissent beaucoup plus lentement et peuvent atteindre des concentrations toxiques ou laisser des résidus (dangereux aussi pour la consommation humaine) pendant plusieurs semaines, notamment en cas d'insuffisance rénale [7, 8].

Les temps de demi-vie ($t_{1/2\beta}$) du chloramphénicol actif varient énormément d'une espèce à l'autre et sont les suivants: chevaux 1 h., porcs 1,3 h., chiens 4,2 h., chats 5,1 h., bovins adultes 3,5 h., veaux (3 à 4 semaines) 5 à 6 h., veaux nouveaux-nés (1^{er} jour) 15 h. [18, 19, 21, 24].

Dosage et Administrations

Infusion intraveineuse continue: (cf. 20) Pour remplacer le chloramphénicol éliminé par l'organisme et maintenir une concentration d'antibiotique libre dans le

plasma de 5 mg/l, il faudra les doses journalières approximatives suivantes: chevaux 300 mg/kg, porcs 120 mg/kg, bovins adultes et chiens 40 mg/kg, chats 25 mg/kg, veaux (3 à 4 sem.) 30 mg/kg, veaux (1^{er} j.) 10 mg/kg.

On remarque donc que, contrairement aux usages, il faudra, chez les petits animaux et les jeunes individus, des doses relatives beaucoup plus petites que chez les grands animaux et les sujets adultes.

Injections intraveineuses intermittentes: [2, 18, 19, 21] Pour maintenir cette concentration de 5 mg/l avec un intervalle de dosage de 6 heures, il faudrait, chez les bovins, une première dose de 26 mg/kg, suivie de doses de 18 mg/kg, soit 80 mg/kg le premier jour et 72 mg/kg les jours suivants.

Reiche et autres [21] ont calculé les dosages par voie intraveineuse suivants pour les veaux, afin de maintenir une concentration totale de 5 mg/l (soit 3,5 mg/l de médicament libre) dans le sang:

Tableau: Dosage par voie intraveineuse chez les veaux

âge jours	intervalle heures	1 ^{ère} dose mg/kg	doses suivantes mg/kg
1	24	30	24
7	12	20	14
60-90	12	29	23

Chez les chevaux et les porcs, le dosage par voie intraveineuse intermittent est pratiquement impossible [2, 18, 19, 24].

Injections intramusculaires: [16, 30] Nous avons vu (cf. 20) que l'administration par voie intramusculaire permet difficilement d'atteindre des concentrations thérapeutiques chez les bovins [30]. Une étude plus récente de *Nouws* et *Ziv* [16] montre que, chez les ruminants, la biodisponibilité du chloramphénicol, dissout dans des solvants organiques, est de l'ordre de 50 à 80% si les injections intramusculaires sont poussées à 2 sites différents, mais irrégulière et beaucoup inférieure si l'injection n'a lieu qu'à un endroit. Ces auteurs estiment qu'il faut une dose minimale de 50 mg/kg administrée en deux points pour maintenir pendant quelques heures une concentration sérique de chloramphénicol égale ou supérieure à 5 mg/l, chez les ruminants adultes.

Injections intrapéritonéales: [2] Chez les porcs, ce mode d'administration permet plus facilement d'atteindre les concentrations thérapeutiques que les voies orale et intramusculaire.

Nous n'avons pas de données concernant ce mode d'administration chez les autres espèces.

Voie orale: [1, 6, 8, 14, 24, 25, 26, 27] D'une manière générale, la voie orale est la plus favorable, le chloramphénicol étant rapidement résorbé à 80 ou 90% [6, 8, 14, 25]. Il faut cependant mentionner des exceptions importantes. Chez les RUMINANTS SEVRÉS, le chloramphénicol est détruit par les enzymes de la microflore de la panse et ne parvient donc pas au but [1, 24]. L'ADMINISTRATION PER OS,

même à hautes doses, est absolument INUTILE. Chez les veaux nourris au lait, le chloramphénicol pourra, par contre, très bien être donné par voie orale.

Chez les chats [26, 27], le palmitate de chloramphénicol ne peut pas être donné en l'absence de nourriture, le chloramphénicol étant alors insuffisamment résorbé. L'administration de ce médicament est donc inutile si les chats ne peuvent pas se nourrir. La résorption des tablettes, avec ou sans prise simultanée d'eau, est très irrégulière.

Application locale: [24, 34] Lors d'application locale (yeux, mamelle), le chloramphénicol est absorbé rapidement par les tissus. C'est un des antibiotiques qui pénètrent le mieux à l'intérieur du bulbe oculaire. Il en disparaît aussi très vite, et les applications devraient avoir lieu à intervalles de ½ ou 1 heure pour maintenir des taux efficaces [24].

Lors d'application intramammaire [34], c'est l'antibiotique qui est absorbé le plus rapidement et le plus uniformément, même dans une mamelle congestionnée. Le chloramphénicol est ensuite très vite distribué dans le reste de l'organisme, même avec des préparations prévues pour le tarissement où des concentrations efficaces n'ont pu être décelées que pendant 6 jours. Lors de thérapie de mammites par voie intramammaire, des doses de 200 mg devraient être appliquées à intervalles de 2 à 3 heures, à moins que le chloramphénicol ne soit placé dans un excipient spécial permettant une libération lente de l'antibiotique.

A notre avis, l'application locale externe de chloramphénicol dans des préparations contenant des corticostéroïdes n'est pas indiquée (voir plus haut).

Effets secondaires

Toxicité: [6, 9, 27] Chez les humains, l'effet secondaire du chloramphénicol que l'on craint le plus, est une pancytopenie irréversible et mortelle qui peut apparaître même plusieurs semaines ou mois après une thérapie. Chez les animaux, cet effet secondaire n'est pas connu. Cependant chez les chats [27], des doses supérieures à 30 mg/kg ont produit une dépression du système nerveux central et de très graves troubles de la formule sanguine.

Précipitation: [18] Chez les animaux qui éliminent le chloramphénicol sous forme active à des concentrations élevées dans l'urine (chats, chiens, bovins), une précipitation du chloramphénicol dans les reins après un fort dosage serait à craindre. Un tel phénomène n'a pas encore été décrit pour le chloramphénicol. Il nous a cependant été signalé dans notre pratique que des bovins ayant reçu des hautes doses de chloramphénicol avaient bu plus que de coutume. Chez cette espèce, chaque injection intraveineuse ne devrait pas dépasser une dose de 30 à 40 mg/kg.

Supra-infection: [22] Une supra-infection est en principe possible avec le chloramphénicol comme avec chaque antibiotique à large spectre. Mais ce phénomène est très rare avec le chloramphénicol.

Effet Herxheimer: [6, 9, 14, 22] Un autre effet secondaire du chloramphénicol est l'effet Herxheimer lors de la thérapie d'infections à bactéries produisant des endotoxines. Les techniques consistant à administrer d'abord de faibles doses ou des corticoïdes à titre prophylactique ne sont pas concluantes [9].

Conclusions pour la pratique

Résumé des particularités principales: Le chloramphénicol est un alcool fortement lipophile, non ionisé aux pH physiologiques. Son spectre d'action est large mais les concentrations requises sont relativement élevées. Cette action s'étend des pH 2 à 9. La vitesse d'apparition de résistances chromosomales est moyenne, mais les résistances dues à des plasmides sont souvent transitoires. La diffusion dans les tissus est rapide et suffisante, même dans le liquide céphalo-rachidien et l'humeur aqueuse de l'œil. Le mode d'administration le plus favorable est la voie orale à l'exception des ruminants sevrés où le chloramphénicol est détruit dans la panse. Les taux thérapeutiques sont cependant difficile à atteindre et à maintenir chez les animaux. Il faut aussi compter avec des résidus qui persistent longtemps dans l'organisme, spécialement aux points d'injections. C'est pourquoi, aux USA, l'administration de chloramphénicol est interdite chez les animaux servant à l'alimentation humaine [7].

Conséquences pour le praticien: Ces propriétés font que le chloramphénicol doit être réservé uniquement aux cas où l'on ne pourrait escompter un effet thérapeutique suffisant avec un autre antibiotique. Il faut absolument proscrire son usage à titre prophylactique. Le chloramphénicol doit être employé si possible seul; on évitera particulièrement les combinaisons fixes de chloramphénicol avec d'autres antibiotiques, expectorants, corticostéroïdes, ou vitamines.

La valeur principale du chloramphénicol provient du fait qu'il peut remplacer la plupart des antibiotiques spécifiques dont l'emploi est dirigé, et cela, en raison de son spectre d'action et de sa diffusion.

En limitant l'emploi du chloramphénicol, le nombre de souches résistantes diminuera et l'on disposera d'un antibiotique sûr [cf. 14]. Cette condition est nécessaire pour le traitement des maladies où le chloramphénicol est le médicament de choix, c'est-à-dire les infections de l'œil et des méninges, ainsi que le typhus abdominal en médecine humaine.

Si l'emploi du chloramphénicol se révèle nécessaire, il faudra absolument veiller à un dosage suffisant. Ce serait une présomption dangereuse que de compter, pour assurer le succès d'une thérapie, sur le fait que, même à des concentrations subthérapeutiques, la synthèse des protéines et la multiplication des bactéries sont fortement diminuées.

Dans notre pratique, nous avons employé une préparation contenant un solvant organique et avons injecté, chez les bovins adultes, une première dose de 40 mg/kg, dont 10 à 20 par voie intraveineuse et le reste par voie sous-cutanée en plusieurs points d'injections (au moins 3), puis des doses de 40 mg/kg par voie sous-cutanée, à intervalles de 8 heures et 12 heures.

Ziv [33] propose même des doses journalières de 250 mg/kg environ pour la thérapie des mammites avec le succinate de chloramphénicol qui est pourtant mieux résorbé, après des injections intramusculaires, que la base en solution organique.

Indications: 1^{er} choix: Infections dans les organes peu vascularisés (œil), dont la paroi est peu perméable (méninges) et typhus abdominal en médecine humaine (Le

chloramphénicol ne convient pas à la thérapie des entérites à salmonelles, ni au traitement des porteurs de germes [14]).

2^{ème} choix: mammites aiguës dans une mamelle fortement enflammée ou tarie (dont les canaux et alvéoles sont bouchés), infections urinaires chez les bovins, chats et chiens.

Réserve: pneumonies, péritonites, septicémies, mammites.

Thiamphénicol

Particularités et différences avec le chloramphénicol: [8, 13, 14] Le thiamphénicol, découvert plus récemment, est un antibiotique dérivé du chloramphénicol, utilisé en médecine humaine où il est préféré, car il ne provoque pas de pancytopenie irréversible malgré des altérations plus fréquentes de la formule sanguine. N'étant pas métabolisé dans l'organisme humain, il atteint des taux plus élevés et plus sûrs que le chloramphénicol dans la bile et dans l'urine. Pour cette même raison, il ne modifie pas l'activité enzymatique. Malgré une résorption lente, il atteint des concentrations sériques élevées grâce à une liaison aux protéines très faible (5 à 10%). Contrairement au chloramphénicol, il convient au traitement des entérites à salmonelles.

Résumé

Nous avons rassemblé les particularités du chloramphénicol et du thiamphénicol et en avons tiré les conséquences pour la pratique.

Le chloramphénicol est un alcool fortement lipophile, très stable. Son activité anti-infectieuse est moyenne (CMI: 5 mg/1) malgré une action s'étendant des pH 2 à 9 et un très large spectre. Les résistances extrachromosomales sont souvent transitoires.

La diffusion tissulaire est excellente, mais les résidus persistent longtemps. La liaison aux protéines sériques est de 40% environ chez les animaux. Les temps de demi-vie varient de 1 h pour les chevaux à 15 h pour les veaux nouveaux-nés.

Le dosage journalier par perfusion continue (minimum absolu pour maintenir les concentrations nécessaires) va de 300 mg/kg chez les chevaux à 10 mg/kg chez les veaux nouveaux-nés. Les jeunes individus et les petits animaux doivent recevoir des doses relatives plus faibles que les autres, contrairement à l'habitude.

En général, le mode d'administration le plus favorable est la voie orale sauf chez les ruminants sevrés où le chloramphénicol est détruit dans la panse et est inutile.

La toxicité du chloramphénicol est faible sauf chez les chats (trouble de la formule sanguine).

Le chloramphénicol est essentiellement un antibiotique de réserve qui sera employé seul. On doit veiller à un dosage correct. Ce sera cependant l'anti-infectieux de premier choix pour les méningites et les infections du bulbe oculaire, ainsi que lors de typhus abdominal en médecine humaine. Par contre, il ne convient pas au traitement des entérites à salmonelles chez les humains et les animaux, à cause de sa résorption rapide.

Le thiamphénicol a des propriétés très semblables à celles du chloramphénicol. Par contre, il convient au traitement des entérites, vu sa lente résorption et l'absence de métabolisation dans l'organisme.

Zusammenfassung

Es werden die Besonderheiten des Chloramphenicols und des Thiamphenicols zusammengestellt und daraus Schlüsse für ihre Anwendung in der Praxis gezogen.

Chloramphenicol ist ein stark lipophiler und sehr stabiler Alkohol. Seine anti-infektiöse Wirksamkeit ist mittelgradig (MHC: 5 mg/l), obschon sie sich über einen pH-Bereich von 2 bis 9 und ein sehr breites Erregerspektrum erstreckt. Die extrachromosomale Resistenz ist oft reversibel.

Die Gewebstdiffusion ist ausgezeichnet, doch persistieren die Residuen sehr lange. Bei den Tieren beträgt die Bindung an die Serumproteine ca. 40%. Die Halbwertszeiten variieren von einer Stunde für das Pferd bis zu 15 Stunden beim neugeborenen Kalb.

Die Tagesdosis bei Dauerinfusion (absolutes Minimum zur Aufrechterhaltung der nötigen Konzentration) erstreckt sich von 300 mg/kg beim Pferd bis hinunter auf 10 mg/kg beim neugeborenen Kalb. Im Gegensatz zu den üblichen Verhältnissen brauchen junge Individuen und Kleintiere relativ geringere Dosen als andere.

Im allgemeinen ist die günstigste Verabreichungsmethode die perorale mit Ausnahme der abgesetzten Wiederkäuer, bei denen das Chloramphenicol im Pansen zerstört wird und deshalb nutzlos ist.

Die Toxizität des Chloramphenicols ist gering mit Ausnahme bei der Katze (Veränderung des Blutbildes).

Chloramphenicol ist im wesentlichen ein Reserve-Antibiotikum, das für sich allein zu verwenden ist. Die korrekte Dosierung ist zu beobachten. Es wäre freilich das infektionsbekämpfende Mittel der Wahl für Meningitiden und Infektionen des Bulbus oculi, ebenso wie gegen Abdominaltyphus in der Humanmedizin. Dagegen eignet es sich nicht zu Behandlung der salmonellenbedingten Enteritiden bei Mensch und Tier infolge seiner schnellen Resorption.

Das Thiamphenicol hat sehr ähnliche Eigenschaften wie das Chloramphenicol. Es eignet sich aber für die Behandlung der Enteritiden dank seiner langsamen Resorption und weil es im Organismus nicht metabolisiert wird.

Riassunto

Si riassumono le particolarità del cloramfenicolo e del tiamfenicolo e se ne tirano conclusioni per il loro impiego nella pratica. Il cloramfenicolo è un alcool fortemente lipofilo e molto stabile. La sua efficacia anti-infettiva è di medio grado (MHC: 5 mg/l), sebbene essa si estenda per uno spettro di pH molto vasto e su di una popolazione batterica molto ampia. La resistenza extracromosomica è spesso reversibile.

La diffusione tissutale è notevole, ma i residui persistono per un tempo lungo. Negli animali il legame con le sieroproteine si aggira intorno al 40%. Il tempo di dimezzamento varia da un'ora per il cavallo fino a 15 ore per il vitello neonato.

La dose giornaliera in casi di infusione duratura (minimo assoluto per il mantenimento della concentrazione necessaria) si estende da 300 mg/kg nel cavallo fino a 10 mg/kg nel vitello neonato. Al contrario di quanto succede nel caso di altri farmaci, gli individui giovani e gli animali di piccola taglia necessitano di dosi relativamente inferiori agli altri.

In generale la migliore via di somministrazione è quella perorale con eccezione dei ruminanti svezzati, nei quali il cloramfenicolo viene distrutto nel rumine e perciò è senza efficacia.

La tossicità del cloramfenicolo è bassa con eccezione del gatto (modificazione del quadro ematico).

Il cloramfenicolo è soprattutto un antibiotico di riserva, che deve essere impiegato da solo. Va tenuto in considerazione il suo dosaggio corretto. Esso sarebbe veramente il mezzo di scelta per meningiti ed infezioni del bulbo oculare, così come per il tifo addominale nella medicina umana. Per contro non si adatta al trattamento delle enteriti salmonellari nell'uomo e negli animali a causa del suo rapido assorbimento.

Il tiamfenicolo ha proprietà simili al cloramfenicolo. Si adatta al trattamento delle enteriti grazie al suo lento assorbimento e dal momento che non viene metabolizzato nell'organismo.

Summary

Conclusions for the veterinary practice are drawn from a survey of the properties of chloramphenicol

Chloramphenicol is a lipophilic alcohol of high stability. Its antimicrobial activity is modest (MIC: 5 mg/l), yet it acts in a pH range from 2 to 9 and has a large spectrum. Extrachromosomal resistance is often reversible.

Diffusion in tissues is excellent, but residues persist for a long time. In animals binding to serum protein is approximately 40%. Half time of elimination varies from 1 h in horses to 15 h in newborn calves.

In the case of continuous infusion the dosage required for maintaining effective concentrations ranges from 300 mg/kg.d in horses to 10 mg/kg.d in newborn calves. Contrary to current practice, young individuals and small animals require lower doses per kg than the others.

In general oral administration is superior to all others except for weaned ruminants where chloramphenicol is destroyed in the rumen, which makes oral administration useless.

Toxicity is low except in cats (changes of WBC).

Chloramphenicol is an antibiotic to be reserved for special cases and should not be used in combination with others. Wrong dosage must carefully be avoided. It is the anti-infectious drug of choice for meningitis and intraocular infections (and for typhoid fever in man). It is unsuitable for salmonella enteritis in humans and animals because of its rapid absorption from the gut.

Thiamphenicol has very similar properties to chloramphenicol. However, it can be used in cases of enteritis owing to slow absorption from the gut and the lack of metabolic degradation.

Bibliographie

- [1] *De Corte-Baeten K.*: Oral administration of chloramphenicol in ruminants. Useless form of treatment. *Tijdschr. Diergeneesk.* 102, 4, 274–275 (1977). – [2] *English P.B. et Seawright A.A.*: Plasma and tissue concentrations of chloramphenicol in the pig. *Australian Vet.J.* January 9–13 1961. – [3] *Fabiansson S., Nilsson T., Bäckström J.*: Tissue concentrations of chloramphenicol after intramuscular injection in pigs. *J.Sci. Fd Agric.* 27, 1156–1162 (1976). – [4] *Gasparini G.*: Sensitivity of streptococci agalactiae to antibiotics. *Arch. Vet. Ital.* 5, 507–511 (1954). – [5] *Glaser U.*: Arzneimittelwechselwirkungen mit antimikrobiellen Substanzen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 86, 7, 274–280 (1979). – [6] *Goodman-Gilman A., Goodman L.S. et Gilman A.*: The pharmacological basis of therapeutics. 6th. edition. Macmillan Publishing (1980). – [7] *Knight A.P.*: Chloramphenicol therapy in large animals. *JAVMA* 178, 3, 309–310 (1981). – [8] *Lang E.*: Antibiothérapie, un guide pratique, édité par Sandoz SA Département pharmaceutique (1973). – [9] *Lang E.*: Effets indésirables de la chimiothérapie antibactérienne, édité par Sandoz SA, Département pharmaceutique (1976). – [10] *Legler F.*: Sensitivity to aureomycin, chloramphenicol and terramycin of some capsulated bacteria. *Zbl. Bakt.* 1 159, 101–105 (1952). – [11] *Mansson J. et Niléhn P.O.*: Sensitivity of bacteria isolated from veterinary clinical material to various antibiotics. *Nord. Vet. Med.* 11, 289–297 (1959). – [12] *Mercer H.D., Heath G.E., Long P.E., Showalter D.H. et Powers T.E.*: Drug residues in food animals. 1. Plasma and tissue kinetics of chloramphenicol in young cross-bred swine. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 1, 19–36 (1978). – [13] *Neugebauer J.*: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Document AG Basel (1981). – [14] *Neuman M.*: Antibiotika Kompendium. Verlag Huber Bern (1981). – [15] *Nouws J.F.M. et Ziv G.*: A study of chloramphenicol distribution and residues in dairy cows. *Tijdschr. Diergeneesk.* 103, 14, 725–735 (1978). – [16] *Nouws J.F.M. et Ziv G.*: Serum chloramphenicol levels and the bioavailability of several parenteral formulations of chloramphenicol in ruminants. *Veterinary Quarterly* 1, 1 (1979). – [17] *Penseyres J.H.*: Empfindlichkeit und Resistenz verschiedener bakterieller Erregerspezies tierischer Herkunft gegenüber verschiedenen antimikrobiellen Substanzen. Diss. Bern (1980). – [18] *Pilloud M.*: Pharmacocinétique, liaison aux protéines et dosage de l'oxytétracycline et du chloramphénicol chez le cheval et la vache. Diss. Bern (1972). – [19] *Pilloud M.*: Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of chloramphenicol in cattle and horses. *Res. Vet. Sci.* 15, 231–238 (1973). – [20] *Pilloud M.*: Antibiothérapie dans la pratique. *Schweiz. Arch. für Tierheilk.* 123, 335–344 (1981). – [21] *Reiche R., Mulling M. et Frey H.H.*: Pharmacokinetics of chloramphenicol in calves during the first weeks of life. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 3, 95–106 (1980). – [22] *Ritzerfeld W.*: Antibiotika-Nebenwirkungen aus bakteriologischer und epidemiologischer Sicht. *Münch. med. Wschr.* 115, 39, 1641–1649 (1973). – [23] *Ruckebusch Y.*: In-

compatibilités médicamenteuses. dans le Dictionnaire des médicaments vétérinaires. Editions du point vétérinaire (1979). – [24] *Sisodia Ch. S.*: Pharmacotherapeutics of chloramphenicol in veterinary medicine. *JAVMA* 176, 10 (2), 1069–1071 (1980). – [25] *Watson A. D. J.*: Distribution of chloramphenicol in some tissues and extravascular fluids of dogs after oral administration. *Am. J. Vet. Res.* 37, 5, 557–559 (1976). – [26] *Watson A. D. J.*: Effect of ingesta on systemic availability of chloramphenicol from two oral preparations in cats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2, 117–121 (1979). – [27] *Watson A. D. J.*: Systemic availability of chloramphenicol from tablets and capsules in cats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 3, 45–51 (1980). – [28] *Watson A. D. J.*: Further observations on chloramphenicol toxicosis in cats. *Am. J. Vet. Res.* 41, 2, 293–294 (1980). – [29] *Ziv. G. et Sulman F. G.*: Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 2, 3, 206–213 (1972). – [30] *Ziv G., Bogin E. et Sulman F. G.*: Blood and milk levels of chloramphenicol in normal and mastitic cows and ewes after intramuscular administration of chloramphenicol and chloramphenicol sodium succinate. *Zbl. Vet. Med. A* 20, 801–811 (1973). – [31] *Ziv G. et Sulman F. G.*: Effects of diethylstilbestrol on the permeability of the bovine mammary gland to antibiotics. *Z. Tierphysiol., Tierernährg. und Futtermittelkde.* 33, 48–55 (1974). – [32] *Ziv G.*: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 1: parenteral treatment. *Veterinary Medicine/small animal clinician*, 277–290 (febr. 1980). – [33] *Ziv G.*: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 2: Practical et therapeutic applications. *Veterinary Medicine/small animal clinician*, 469–474 (march 1980). – [34] *Ziv G.*: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 3: Intramammary treatment. *Veterinary Medicine/small animal clinician*, 657–670 (april 1980).

Remerciements: Nous remercions les maisons Stricker SA et Biokema SA, ainsi que le confrère J.-H. Penseyres, qui nous ont permis d'avoir accès à la documentation nécessaire à la préparation de ce travail.

Régistration du manuscrit: 10 décembre 1981

BUCHBESPRECHUNGEN

Klinische Homöopathie in der Veterinärmedizin, *Hans Wolter*, 1981. 2. überarb. Aufl., 194 Seiten mit ausführlichem Register. W. Gilliar Verlag, Waghäusel. Vorzugspreis DM 22.–.

Ich habe früher schon die «Homöopathie für Tierärzte» von Wolter besprochen und dort auch gesagt, dass und warum ich die Homöopathie als Lehre ablehnen muss und ihre praktischen Konsequenzen beargwöhne, wenn sie in einer nicht überprüfbaren Form dargestellt werden. Daran ändert auch das vorliegende Buch, das eine Neuauflage nach 25 Jahren darstellt, nichts. Das Buch ist äusserst brauchbar für denjenigen, der wissen möchte, welches die Grundprinzipien der Homöopathie sind. Die Lehre ist die, dass Krankheiten nach dem Simile-Prinzip behandelt werden sollen, was bedeutet, dass man bei einem gegebenen Symptomenkomplex und einem bestimmten Zeitverlauf einer Krankheit das Heilmittel wählt, das selbst – vermeintlich oder wirklich – ähnliche Erscheinungen hervorruft. Der logische Widersinn der These «similia similibus» wird behoben dadurch, dass man die Mittel verdünnt. Dabei spielt der Vorgang selbst die entscheidende Rolle: Verdünnt man zwei mal 1:10 so ist das etwas völlig anderes als wenn man ein mal 1:100 verdünnt. Entgegen dem üblichen Sprachgebrauch nennt der Homöopath das Verdünnen Potenzieren. Was bei der schrittweisen Verdünnung geschieht, ist offenbar nicht übermittelbar: «Nicht das messbare Gramm beherrscht sie (die homöopathische Medikation), sondern die in dem Mittel schlummernde Dynamik. Aufgerufen wird sie durch die nach besonderen Prinzipien hergestellte Verdünnung, die Potenzierung genannt wird» (Seite 23). Das ist eine hermetische Sprache, die dem kritischen Betrachter nichts mitteilt und ihn auf den Erfolg verweist. Hier nun, so scheint mir, versagt das Buch. Im Vorwort zur ersten Auflage wird gesagt, dass seit den 30er Jahren «systematisch an die Erprobung der homöopathischen Medikamente herangegangen wurde». Von dieser Systematik, die nun schon 50 Jahre dauert, vermittelt das Buch nichts. Es handelt sich, wenn schon Belege gebracht werden, immer um Beschreibungen von einzelnen Fällen. Was auch immer die zu Grunde gelegte Theorie sagt, eine Therapie muss Erfolg in der realen physikalisch-chemisch-biologischen Welt