

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

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 124 (1982)

Artikel: Antibiotiques et chimiothérapiques : de la recherche à la pratique : V. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des macrolides

Autor: Pilloud, M.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-588602>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 09.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Antibiotiques et chimiothérapiques – De la recherche à la pratique

V. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des macrolides

par M. Pilloud¹

Dans ce 5^e article de la série destinée à mettre à disposition des praticiens les résultats des recherches de ces dernières années sur les anti-infectieux, nous présentons le groupe des macrolides, bactériostatiques à spectre moyen.

Macrolides

Chimie et Biochimie

Particularités chimiques: [4, 16, 30, 31] Les macrolides forment une famille d'une dizaine de membres dont les plus utilisés en médecine vétérinaire et en Suisse sont l'érythromycine, la spiramycine et la tylosine. Les autres ont pour noms: oléandomycine, triacétyloléandomycine, carbomycine, rosamycine, josamycine et leucomycine (attention: Leukomycine^R est le nom de marque de Bayer pour le chloramphénicol!). Plusieurs sont des antibiotiques expérimentaux qui ne sont pas utilisés à des fins thérapeutiques.

La molécule de ces antibiotiques est constituée d'un grand noyau de lactone (→ macrolide) sur lequel est greffé un sucre aminé ainsi qu'un ou plusieurs autres sucres. Les poids moléculaires sont élevés (700 à 920). Ce sont des bases dont les pKa varient entre 6,6 et 8,8 (tylosine 7,1, spiramycine 7,6, érythromycine 8,8).

Fortement liposolubles, ces substances sont très peu solubles dans l'eau (2 à 5 g/l). Certaines, dont l'érythromycine, sont très peu stables en milieu acide (hydrolyse). Ces substances sont aussi détruites par une température de 100 °C.

Incompatibilités physico-chimiques: [10, 13] Les macrolides ne peuvent pas être mélangés aux médicaments et substances suivants: ampicilline, céphalosporines, tétracyclines, chloramphénicol, aminoglycosides, polymyxines, barbituriques, vitamines B et C et solutions de NaCl.

Interaction avec d'autres médicaments: [13, 16] L'estolate d'érythromycine et la triacétyloléandomycine augmentent l'hépatotoxicité des tétracyclines. Le taux sanguin de la théophylline peut être doublé lors d'administration simultanée de macrolides.

Bactériologie

Mode d'action: [4, 11, 16, 24, 26] Les macrolides se fixent à la subunité 50 S des ribosomes. Le site ne peut être occupé que s'il est libre d'ARN de transfert. L'antibio-

¹ Adresse: Dr Michel Pilloud, médecin-vétérinaire, 14, ch. Sapins, CH-1170 Aubonne

tique inhibe la synthèse des longues chaînes de protéines, bien que de courtes peptides puissent encore être formées. Les sites de fixation des macrolides, lincosanides, synergistines et chloramphénicol étant extrêmement proches, il s'en suit un antagonisme entre ces antibiotiques par effet compétitif, de même qu'entre les divers macrolides.

La fixation de certains macrolides, et spécialement de la spiramycine, aux ribosomes, bien que réversible, est très durable et persiste encore après que l'environnement des bactéries est exempt d'antibiotique. Il en résulte donc non seulement une bactériostase, mais une bactériopause. Un autre phénomène, en corrélation avec celui de la bactériopause, est la lente augmentation, après la première phase rapide, de la fixation de l'antibiotique dans les germes, lors du maintien de concentrations subthérapeutiques. Une bactériostase peut en résulter si le contact est suffisamment prolongé. Ce phénomène est le plus accentué pour la spiramycine, il est présent aussi pour la carbomycine et les streptogramines (synergistines), il est à peine décelable pour l'érythromycine. Pour les pénicillines, tétracyclines et streptomycine la fixation reste stable et un phénomène inverse se produit avec la novobiocine et l'oléandomycine (diminution de la fixation).

Les macrolides pénétrant à l'intérieur des germes par diffusion passive, et la fraction non dissociée de l'antibiotique diffusant beaucoup plus facilement à travers les membranes que la fraction dissociée, il s'en suit que l'activité des macrolides est plus élevée en milieu fortement alcalin (pH supérieur à 8) qu'en milieu acide (l'activité de l'érythromycine est 5 à 10 fois plus grande contre les germes gram — au pH 8 qu'au pH 7,4, celle de la tylosine 5 fois plus grande).

Spectre d'action: [4, 9, 11, 16] Les macrolides sont surtout actifs contre les germes gram + (qui accumulent 100 fois plus d'antibiotique que les germes gram —), les mycoplasmes et les rickettsies. Les pasteurelles parfois considérées comme sensibles, nécessitent en fait des concentrations inatteignables in vivo et doivent être considérées comme résistantes. Sont naturellement résistants les colibacilles, proteus, pseudomonas, salmonelles et shigelles. L'érythromycine peut cependant se montrer active contre les colibacilles à forte concentration et en milieu très alcalin.

Concentrations minimales inhibitrices: [4, 9, 11, 14, 16, 17, 19, 23] Les CMI des germes sensibles varient de 0,01 à 1 mg/l pour l'érythromycine, de 0,1 à 3 mg/l pour la tylosine et 0,5 à 4 mg/l pour la spiramycine. L'érythromycine se montre beaucoup moins active contre les mycoplasmes pathogènes en médecine vétérinaire (0,5 mg/l) qu'en médecine humaine (0,001 à 0,02 mg/l). Elle est même souvent inactive (*M. agalactiae bovis*, *M. Canis*).

Résistances: [16, 19] Une résistance chromosomale peut se développer très rapidement envers l'érythromycine et l'oléandomycine, mais en général lentement envers la spiramycine.

Cette résistance est habituellement croisée entre les divers macrolides, souvent en sens unique, la spiramycine se montrant encore active contre des germes insensibles à l'érythromycine.

Une résistance extra-chromosomale, transmise par plasmide, peut exister chez les staphylocoques. Les résistances de ce type ne sont jamais croisées et peuvent

se perdre rapidement si l'on interrompt l'emploi de l'antibiotique pendant quelque temps.

La résistance aux macrolides provient principalement d'une impossibilité de fixation suite à une méthylation du site ou d'un site voisin. Selon *Penseyres*, les résistances des staphylocoques dorés sont encore rares en Suisse en médecine vétérinaire, 3,4% à l'érythromycine et 3,1% à la spiramycine.

Interactions avec d'autres anti-infectieux: [4, 14, 16, 24, 25] Règle: sont antagonistes les associations avec les bêtalactames et la triméthoprine, sont additives les associations avec les autres anti-infectieux.

Exceptions: Les associations d'un macrolide avec le chloramphénicol, les lincosamides, synergistines et les autres macrolides sont souvent antagonistes (effet compétitif) de même que celle avec la novobiocine. Sont souvent synergiques les associations de spiramycine avec le métronidazol (bactéroides, anaérobies), d'érythromycine avec les tétracyclines (staphylocoques, streptocoques, hémophilus, pasteurelles), polymyxines (colibacilles, aérobie) et gentamicine (colibacilles).

Pharmacocinétique

Diffusion dans l'organisme: [1, 2, 4, 6, 7, 8, 11, 16, 18, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 36, 37] Les macrolides jouissent d'une excellente diffusion dans les tissus et les organes, à l'exception du liquide céphalo-rachidien. Cela se traduit par de volumes de distribution apparents très grands: Erythromycine $V_{d_B} = 1,5$ l/kg chez les bovins, tylosine $V_{d_B} = 2,5$ l/kg chez les bovins et 3 l/kg chez les chiens, spiramycine $V_{d_B} = 6,7$ l/kg chez les bovins. (Des volumes de distribution plus faibles, $V_{d_{area}}$, déterminés d'une autre manière sont donnés en général par les divers auteurs (cf. 1).)

Les explications des si hauts taux de macrolides dans les tissus sont les suivantes:

- La forte liposolubilité leur permet de traverser facilement les membranes qui, en cas d'inflammation, deviennent encore plus perméables et laissent encore mieux passer les médicaments (en général).
- Les macrolides, étant des bases, ont naturellement tendance à se concentrer dans les compartiments acides de l'organisme (espace intracellulaire, lait, etc.) selon le principe de diffusion non-ionique; mais ce phénomène est lié à une diminution de l'activité de l'antibiotique, due à la dissociation, qui compense plus ou moins l'augmentation de la concentration.

Tableau I Degré de dissociation et rapport théorique des concentrations de médicaments libres dans le sang, le lait normal et le lait de mammites.

Médicament	pKa	Degré de dissociation			Rapport des concentrations		
		pH 7,4 sang	pH 6,5 l. norm.	pH 7 l. mam.	pH 7,4	pH 6,5	pH 7
Erythromycine	8,8	96,1%	99,5%	98,4%	1	7,7	2,5
Spiramycine	7,6	61,2%	92,6%	79,6%	1	5,3	1,9
Tylosine	7,1	33,3%	79,6%	55,8%	1	3,3	1,5

- Une très forte liaison aux protéines des tissus (90% pour la spiramycine dans la mamelle) retient les macrolides dans les organes. Le rapport k_{12}/k_{21} est très élevé: spiramycine 6 ($0,873 \text{ h}^{-1}/0,144 \text{ h}^{-1}$) érythromycine 2,28, tylosine 2,05. Ainsi longtemps après que les macrolides (surtout spiramycine) ne peuvent plus être détectés dans le sang, de fortes concentrations persistent dans les organes. (Ce phénomène est comparable à celui qui conduit à la bactériopause.) La lente libération de l'antibiotique permet cependant parfois d'atteindre des taux thérapeutiques de médicament libre dans les tissus. Il en résulte une espèce d'effet dépôt.
- Une rétention de l'antibiotique, sous forme libre, non liée aux protéines, mais pris dans les mailles des tissus, souvent mentionnée pour la spiramycine, n'est cependant pas prouvée.

Liaison aux protéines: [11, 16, 29, 33, 34] Chez les bovins et les moutons, la liaison des macrolides aux protéines sériques est comprise entre 20% (érythromycine) et 40% (tylosine) et montre une certaine similitude entre les divers membres contrairement au cas des humains où la spiramycine est liée à 10% et l'érythromycine à 70–90%.

La liaison aux protéines du lait normal est d'environ 15% et à celles des sécrétions pendant le tarissement est inférieure à 25% pour l'érythromycine et de 32% pour la spiramycine.

Elimination: [1, 2, 4, 9, 11, 16, 18, 22, 27, 30, 33] Les macrolides sont éliminés d'une part et surtout par métabolisation hépatique et d'autre part par excrétion dans la bile et dans l'urine sous forme active. Chez les bovins, l'érythromycine et la tylosine sont relativement plus éliminées par la bile et la spiramycine par l'urine. A cause de l'accumulation dans le lait (jusqu'à 7% de la dose pour la spiramycine) la traite peut avoir une légère influence sur l'élimination et les taux maintenus dans l'organisme.

Les temps de demi-vie ($t_{1/2} \beta$) sont les suivants chez les bovins: érythromycine 3 h., spiramycine 7 h., tylosine 1,5 à 2 h. Chez les chiens, ils sont de 1 heure pour l'érythromycine et la tylosine, et, chez les porcs aussi de 1 heure environ pour la tylosine.

Résidus: [18] En cas d'abattage d'urgence, il faudra se rappeler que les macrolides, et surtout la spiramycine, laissent des résidus dans les organes et la musculature pendant un temps prolongé et que des taux sanguins nuls ne permettent pas d'assurer l'absence de résidus.

Dosages et administrations

Perfusions continues: (dosage minimum idéal théorique [cf. 20]). Pour atteindre et maintenir des concentrations sériques de l'ordre de grandeur des CMI (0,5 mg/l pour l'érythromycine et la tylosine, 3 mg/l pour la spiramycine), il faudra chez les bovins les doses journalières approximatives suivantes pour le premier jour et les jours suivants: érythromycine (base) 6,5 et 5,5 mg/kg, spiramycine (base) 105 et 75 mg/kg, tylosine (base) 24 et 22 mg/kg. Le dosage de la tylosine chez les porcs devrait être environ deux fois plus élevé que chez les bovins.

Comme les taux sériques ne représentent pas directement ceux que l'on obtient dans les organes, et qu'ils leur sont en général beaucoup inférieur (voir distribution), il faudra corriger ces dosages en fonction de la concentration relative libre que l'on

peut obtenir au site de l'infection. Les taux de l'antibiotique dans le lait en seront la meilleure approximation (voir tableau 1). Il faudra aussi tenir compte de la diminution de l'activité en milieu acide (surtout pour l'érythromycine).

Injections intraveineuses intermittentes: C'est encore par l'exemple des bovins que nous montrons l'évolution des dosages lors d'injections intraveineuses intermittentes. Ces dosages ont été calculés pour le maintien des taux sériques et les remarques ci-dessus sont aussi valables pour ce cas. Vu que certains de ces antibiotiques sont éliminés très rapidement, nous avons choisi un intervalle de dosage de 6 heures.

Tableau II Dosage par voie intraveineuse intermittente à intervalle de 6 heures pour le maintien de concentrations sériques correspondant aux CMI et chez les bovins.

Médicament	CMI mg/l	1 ^e dose mg/kg	Doses suiv. mg/kg	Total 1 ^{er} j. mg/kg	Total j. suiv. mg/kg
Erythromycine	0,5	4	3	13	12
Spiramycine	3	54	24	126	96
Tylosine	0,5	32	30	122	120

Lors d'une seule administration intraveineuse par jour, le dosage de l'érythromycine, qui nécessite les doses de loin les plus faibles avec un intervalle de 6 heures, augmentera à 256 mg/kg [cf. 20].

Chez les chiens [27] une dose de 10 mg/kg de tylosine maintient un taux sérique de 0,5 mg/l de médicament libre pendant 2 heures seulement.

Injections intramusculaires: [9, 18, 27, 28, 34, 37] Grâce à la lente résorption de l'antibiotique lors d'injections intramusculaires, les temps de demi-vie apparents semblent triplés pour l'érythromycine et la spiramycine. Une seule dose journalière de l'ordre de grandeur de ceux que nous avons calculés lors de l'intervalle de dosage de 6 heures par voie intraveineuse permet de maintenir des taux équivalents.

La trop faible biodisponibilité de la préparation de tylosine utilisée (Tylan 200®) n'a pas permis à *Nouws* [18] de calculer l'effet chez les bovins des injections intramusculaires pour cet antibiotique. *Gingerich* et autres [9] ont montré qu'avec des doses de 12,5 mg/kg de tylosine les concentrations thérapeutiques n'étaient pas atteintes dans le sérum chez les bovins. Chez les chiens [27] des concentrations libres de 0,5 mg/l sont maintenues pendant 5 heures au plus avec des doses de 10 mg/kg.

L'injection intramusculaire de macrolides dans des solvants organiques à raison de 10 mg/kg permet de maintenir dans le lait de mammite des concentrations de 0,5 mg/l d'érythromycine pendant 24 heures, de 0,5 mg/l de tylosine pendant 10 heures et de 2 mg/l de spiramycine pendant 48 heures. Dans le lait normal les mêmes taux sont maintenus plus longtemps.

Administration orale: [8, 11, 16, 23] L'érythromycine ne peut être administrée par voie orale que sous la forme d'un ester (ou d'une capsule résistante à l'acidité). La base serait hydrolysée dans le milieu acide de l'estomac. Dans l'organisme, l'ester est décomposé et la base, seule active est libérée. Certains esters sont relativement toxiques (voir effets secondaires).

La spiramycine et la tylosine seraient suffisamment stables pour être administrées sous forme de bases. Il faudrait pourtant un dosage 3 à 4 fois plus élevé que par voie parentérale.

Application intramammaire: [5, 32, 33, 35, 38] Après application intramammaire, l'érythromycine est relativement vite absorbée par les tissus (5 fois plus lentement que le chloramphénicol pourtant!) et atteint rapidement le sang, d'où elle passe dans les autres quartiers selon le principe de diffusion non-ionique.

Sous forme de préparations pour le tarissement, l'érythromycine ne peut être décelée dans le lait à des concentrations suffisantes que pendant 5 jours après l'application et ne convient donc pas à la mise-à-goutte.

La spiramycine se comporte de manière opposée. Après les aminoglycosides et les polymyxines, c'est l'un des antibiotiques qui est absorbé le plus lentement par les tissus (34 fois plus lentement que le chloramphénicol). L'absorption lente et multiexponentielle est en rapport avec la très forte liaison aux protéines des tissus de la mamelle. Cette particularité fait qu'il est possible de maintenir des taux efficaces dans le lait pendant 15 à 25 jours. La spiramycine convient donc parfaitement au tarissement. Par contre la lente absorption par les tissus et la persistance prolongée de résidus s'opposent à l'emploi de cet antibiotique par voie intramammaire en période de lactation.

Effets secondaires

Toxicité: [4, 11, 13, 16, 21] Les macrolides sont en général peu toxiques (d'où leur emploi fréquent en pédiatrie). Ils provoquent cependant parfois des dérangements gastro-intestinaux qui chez les chevaux peuvent être très graves. L'estolate d'érythromycine provoque relativement souvent chez les humains un ictère cholestatique.

Allergies: [4] Les macrolides peuvent provoquer, quoique très rarement, des réactions allergiques avec anaphylaxie.

Irritation locale: [4, 11, 22] C'est l'effet secondaire le plus important en médecine vétérinaire. Les macrolides irritent en effet très fortement les tissus au site de leur application. Administrés par voie intraveineuse, ils provoquent régulièrement des thrombophlébites. L'injection intramusculaire est suivie d'une forte réaction inflammatoire douloureuse (confiscations en cas d'abattage trop proche du traitement!). Appliqués par voie intramammaire, les macrolides induisent aussi une réaction des tissus et les symptômes des mammites s'aggravent parfois momentanément (expérience personnelle avec l'érythromycine).

Conclusions pour la pratique

Résumé des particularités principales: Les macrolides sont des bases fortement liposolubles dans leur état non dissocié. Les pKa se situent entre 6,6 et 8,8, ce qui implique que ces antibiotiques se trouvent sous forme fortement dissociée dans l'organisme où leur activité est sérieusement limitée puisque le pH optimum se situe au-delà de 8. Les macrolides agissent principalement contre les germes gram+ et les my-

coplasmes. Il existe cependant de fortes différences entre les divers membres de cette famille. En cours de traitement, une résistance chromosomale peut apparaître rapidement (surtout envers l'érythromycine et l'oléandomycine). Il existe une résistance extrachromosomale (qui n'est jamais croisée) chez les staphylocoques. Les macrolides jouissent d'une forte diffusion tissulaire qui s'explique principalement par la différence de pH et par la très forte liaison aux tissus (k_{12}/k_{21} très grand). Les taux élevés dans les compartiments acides sont cependant plus ou moins compensés par une diminution de l'activité de l'antibiotique.

La forte liaison aux tissus est la cause d'une persistance prolongée de résidus (surtout pour la spiramycine) qui ne peuvent pas être exclus lors de taux sanguins apparemment nuls.

Les effets secondaires principaux des macrolides sont l'irritation locale des tissus au site de l'application et des graves troubles gastro-intestinaux chez les chevaux.

Conséquences pour les praticiens: En général les macrolides doivent être utilisés comme première alternative à la pénicilline (malgré la différence de pH optimum d'action), sauf dans le cas des mycoplasmes où ils constituent les médicaments de choix.

L'érythromycine, le plus actif des macrolides en médecine humaine, est beaucoup moins efficace en médecine vétérinaire, et spécialement contre les mycoplasmes pathogènes chez les animaux, qui sont même souvent résistants. Nous conseillons donc aux vétérinaires de limiter son emploi, d'autant plus que l'activité est encore diminuée dans le lait (pH acide) et que d'autre part les résistances peuvent apparaître rapidement et que cet antibiotique est précieux en médecine humaine.

A cause de sa pharmacocinétique défavorable ($t_{1/2}$ très court, taux difficiles à maintenir), l'emploi de la tylosine se limitera aux infections à mycoplasmes, contre lesquels cet antibiotique est le plus actif.

Grâce à son élimination plus lente et sa rétention dans les tissus, d'où la possibilité d'espacer les administrations, et le phénomène de la bactériopause, la spiramycine est le macrolide qui convient le mieux à la médecine vétérinaire (mis à part le problème des résidus). Son activité reste cependant limitée à quelques germes gram + et mycoplasmes, car les taux de substance libre dans les tissus demeurent malgré tout relativement faibles. Sa rétention dans le lait (diffusion lente dans la tétine) et l'apparition retardée de résistances en font l'antibiotique le plus indiqué pour le tarissement, soit par application intramammaire, soit par administration parentérale.

Chez les grands animaux (bovins, porcs) le mode d'administration le plus favorable est la voie intramusculaire (qui assure un effet dépôt) en plusieurs points d'injections (moins d'irritation, meilleure biodisponibilité) à intervalles de 12 heures, sauf pour la spiramycine où l'on peut augmenter l'intervalle à 24 heures ou même 48 heures. A cause de la forte accumulation de ces antibiotiques dans les tissus (surtout la spiramycine qui est en plus retenue), on pourra souvent utiliser des dosages, qui maintiennent des concentrations sériques légèrement inférieures aux CMI. Contrairement à la règle générale pour les bactériostatiques, de fortes doses de spiramycine espacées dans le temps semblent préférables au dosage continu, afin d'assurer l'accumulation dans les tissus (et les germes) de hautes concentrations et à cause de la bactériopause [26].

Indications générales: infections à staphylocoques résistant à la pénicilline et à mycoplasmes chez les bovins, porcs et carnivores (les macrolides seront utilisés de préférence aux tétracyclines à cause de leur moindre toxicité).

Indications particulières: Erythromycine: mammites à staphylocoques (emploi local).

Tylosine: pneumonies à mycoplasmes seulement

Spiramycine: infections de la bouche (association avec le métronidazol) [14, 15], des sinus et des os [3, 15, 25], pneumonies (à l'exception de celles dues à des pasteurelles), mammites (emploi parentéral uniquement), prévention des mammites pendant le tarissement (emploi parentéral ou local) [5, 12, 33].

Contre-indication: emploi déconseillé chez les chevaux

Associations: possibles avec les tétracyclines, aminoglycosides (pas de mélanges) (élargissement du spectre vers les pasteurelles) polymyxine et aminoglycosides (colibacilles);

déconseillées avec les bêta-lactames, triméthoprim, novobiocine, et à cause de l'effet compétitif avec les chloramphénicol, les lincosanides, les synergistines, les autres macrolides.

Résumé

Nous avons rappelé les particularités des macrolides: il s'agit de bases de poids moléculaire élevé, fortement lipophiles. Ces antibiotiques agissent principalement contre les germes gram+ et les mycoplasmes par fixation à la subunité 50 S des ribosomes et ainsi la synthèse des longues chaînes de protéines est inhibée. L'érythromycine est beaucoup moins active en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. L'activité des macrolides est fortement diminuée en milieu acide. Nous avons aussi expliqué le phénomène de la bactériopause propre à la spiramycine et aux synergistines.

Les macrolides présentent des taux élevés dans les organes (à l'exception du liquide céphalo-rachidien) suite à leur forte liposolubilité, leur caractère de base et la forte liaison aux protéines des tissus qui provoque une rétention. Les concentrations obtenues dans le lait donnent une bonne approximation des taux d'antibiotique libre dans les tissus. Des concentrations sériques de l'ordre de grandeur des CMI sont difficiles à atteindre et à maintenir par voie intraveineuse, mais des taux suffisants persistent dans les organes après des injections intramusculaires.

Les macrolides sont peu toxiques sauf chez les chevaux, le principal effet secondaire étant l'irritation au site de l'application.

Nous avons conclu que la spiramycine est le macrolide le mieux adapté à la médecine vétérinaire (mis à part le problème des résidus), les autres macrolides ne présentant pas d'avantage particulier, si ce n'est la tylosine à l'égard de certains mycoplasmes.

Les indications principales de la spiramycine seront les infections buccales, des sinus, des os, les pneumonies, les mammites (emploi parentéral seulement) la prévention des mammites pendant le tarissement (emploi parentéral ou local, antibiotique de choix).

Les seules associations avantageuses des macrolides (pas de mélanges) sont celles avec le métronidazol, les tétracyclines, les aminoglycosides et les polymyxines. Il faudra éviter d'associer les macrolides entre eux ainsi qu'avec le chloramphénicol, les lincosanides, les synergistines, la novobiocine, la triméthoprim et les bêta-lactames.

Zusammenfassung

Makrolide sind stark lipophile Basen mit erheblichem Molekulargewicht. Sie sind vor allem aktiv gegen gram-positive Bakterien und Mykoplasmen. Sie binden sich mit der 50 S-Untereinheit des Ribosoms und verhindern so die Synthese langkettiger Polypeptide.

Erythromyzin ist weniger aktiv bei tierischen als bei menschlichen Krankheiten. Die Aktivität der Makrolide ist herabgesetzt in sauren Lösungen. Die Erscheinung der Bakteriopause, verursacht durch Spiramycin und durch Synergistine wird erklärt.

Gewebskonzentrationen der Makrolide sind hoch (ausgenommen im Liquor cerebrospinalis) infolge ihrer hohen Fettlöslichkeit, ihrer basischen Natur und ihrer starken Bindung an Proteine, wodurch sie in den Geweben zurückgehalten werden. Die in der Milch feststellbaren Konzentrationen erlauben eine gute Schätzung des freien Antibiotikaspiegels in den Geweben. Plasmaspiegel im Bereich der MIK sind durch intravenöse Injektion schwierig zu erreichen und aufrechtzuerhalten, doch ergeben sich genügend hohe Konzentrationen in den Geweben nach intramuskulärer Injektion.

Makrolide sind von geringer Toxizität mit Ausnahme beim Pferd. Der hauptsächlichste Nachteil ist lokale Reizwirkung an der Injektionsstelle.

Es wird der Schluss gezogen, dass Spiramycin das für veterinär-medizinische Zwecke geeignetste Makrolid ist, einmal abgesehen vom Rückstandsproblem. Unter den andern Makroliden bietet einzig Tylosin zusätzliche Vorteile bei gewissen Mykoplasma-Infektionen.

Die hauptsächlichsten Indikationen für Spiramycin sind Infektionen der Mundhöhle, Sinusitiden, Osteitiden, Pneumonien, Mastitis (nur parenterale Anwendung), sowie die Prophylaxe der Mastitis bei trockenstehenden Kühen. Hier ist es das Antibiotikum erster Wahl, mit parenteraler oder lokaler Anwendung.

Die einzigen nützlichen Kombinationen von Makroliden mit andern Medikamenten sind jene mit Metronidazol, Tetrazyklinen, Aminoglykosiden und Polymyxinen. Mischspritzen, auch von Makroliden unter sich, sowie mit Chloramphenikol, Linkosaniden, Synergistinen, Novobiozin, Trimethoprim oder Betalaktamen sind zu vermeiden.

Riassunto

I macrolidi sono basi estremamente lipofile con rilevante peso molecolare. Sono particolarmente attivi nei confronti di germi gram-positivi e di micoplasmi. Si legano alle sottounità 50 S dei ribosomi ed in tal modo impediscono la sintesi di polipeptidi a catena lunga.

L'eritromicina è meno attiva nelle malattie animali che in quelle umane. L'attività dei macrolidi è ridotta in soluzione acida. Viene spiegato il fenomeno della batteriopause causato da spiramicina e sinergistina.

Le concentrazioni tessutali dei macrolidi sono elevate (con eccezione del liquido cefalorachidiano) a seguito della loro liposolubilità, della loro natura basica e del forte legame con le proteine; i succitati fattori comportano un trattenimento dei macrolidi nei tessuti. Le concentrazioni costabili nel latte permettono una buona valutazione del tasso di antibiotici liberi nel tessuto. Concentrazioni plasmatiche nella zona del MIK sono difficili da raggiungere e da mantenere con iniezioni endovenose: somministrazioni intramuscolari danno concentrazioni tessutali sufficientemente alte.

I macrolidi sono, tranne che per il cavallo, assai poco tossici. Il principale svantaggio è rappresentato da fenomeni irritativi attorno al punto in cui è stata eseguita la iniezione.

Si conclude che la spiramicina è il macrolide di elezione in medicina veterinaria, seppure esista il problema dei residui. Tra gli altri macrolidi solo la tilosina offre ulteriori vantaggi in talune infezioni causate da micoplasmi.

Le principali indicazioni per la spiramicina sono le infezioni del cavo orale, le sinusiti, le osteiti, le polmoniti, le mastiti (solo uso parenterale), la profilassi delle mastiti in vacche in asciutta. In questi casi la spiramicina rappresenta l'antibiotico di scelta, sia per uso parenterale che locale.

Le sole combinazioni utili dei macrolidi con altri medicinali sono quelle con metronidazolo, tetraciline, aminoglicosidi e polimixine. E assolutamente da evitarsi l'iniezione di macrolidi mischiati tra loro o con cloramfenicolo, lincosanidi, sinergistine, trimetoprina o betalattami.

Summary

Macrolides are strongly lipophilic bases of considerable molecular weight. They are mainly active against gram positive bacteria and against mycoplasmas. They bind to the 50 S subunit of the ribosome interfering with the synthesis of long chain polypeptides.

Erythromycine is less active in animal diseases than in those of man. The activity of macrolides is reduced in acid solutions. The phenomenon of bacteriopause caused by spiramycine (and by synergistines) is explained.

Tissue levels of macrolides are high (except in the cerebrospinal fluid) due to their high liposolubility, their basic nature and their high binding to proteins causing retention in tissues. Concentrations found in milk yield a fair estimate of free tissue levels. Plasma levels of the order of the MIC are not easily reached and maintained by intravenous injection but sufficiently high levels are obtained in tissues after intramuscular injection.

Macrolides are of low toxicity except in horses, the main inconvenient being local irritation at the injection site.

It is concluded that spiramycine is the macrolide most suitable for veterinary purposes (disregarding the residue problem). Among the other macrolides only tylosine offers an additional advantage in certain mycoplasma infections.

The main indications for spiramycine are oral infections, sinusitis, osteitis, pneumonias, mastitis (parenteral application only), prophylaxis of mastitis in dry cows (antibiotic of first choice, parenteral or local administration).

The only profitable combinations of macrolides are those with metronidazole, the tetracyclines, the aminoglycosides and the polymyxins. One must not combine macrolides with each other, nor with chloramphenicol, the lincosamides, the synergistines, novobiocine, trimethoprim or the betalactams.

Bibliographie

- [1] *Baggot J.D.*: Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals. JAVMA 176 10 (2) 1085–1090 1980. – [2] *Baggot J.D. and Gingerich D.A.*: Pharmacokinetic interpretation of erythromycin and tylosin activity in serum after intravenous administration of a single dose to cows. Res. vet. sci. 21 318–323 1976. – [3] *Brenoud G., Magnar J. et De Micco C.*: Sinusites maxillaires, étude clinique, microscopique, ultra-structurale et pharmacologique. JFORL 25 681–689 1976. – [4] *Burrows G.E.*: Pharmacotherapeutics of macrolides, lincomycin and spectinomycin. JAVMA 176 10 (2) 1072–1077 1980. – [5] *Deschanel J.P., Desmoulins M., Richard Y. et Oudar J.*: Prévention et traitement des mammites de la vache au tarissement par administration diathétique d'une association antibiotique en excipient retard. Cah. med. vet. 46 42–48 1977. – [6] *van Duyn R.L. and Folkerts T.M.*: Concentration of tylosin in blood and lung tissue from calves given single and repeated daily intramuscular doses. Veter. Medicine / small animal clin. mars 1979 375–377. – [7] *Eidus L., Maniar A.C. and Furesz J.*: The affinity for monkey tissue of five antibiotics having erythromycin-like spectra. Chemotherapia 4 398–404 1962. – [8] *Ferriot A. et Videau D.*: Elimination et fixation tissulaire de la spiramycine chez le porc. Cah. méd. vét. extraits du no 4 juil.-août 1971. – [9] *Gingerich D.A., Baggot J.D. and Kowalski J.J.*: Tylosin antimicrobial activity and pharmacokinetics in cows. Can. vet. J. 18 96–100 1977. – [10] *Glaser U.*: Arzneimittelwechselwirkungen mit antimikrobiellen Substanzen. Deutsche Tierärztliche Wschr. 86 274–280 1979. – [11] *Goodman-Gilman A., Goodman L.S. and Gilman A.*: The pharmacological basis of therapeutics. 6th. edition. Macmillan Publishing 1980. – [12] *Henry P.*: La spiramycine dans le traitement des principales mammites de la vache. Thèse Alfort 1979. – [13] *Lang E.*: Antibiothérapie, un guide pratique, édité par Sandoz SA Département pharmaceutique, 1973. – [14] *Laufer J., Mignon H. et Videau D.*: L'association métronidazole-spiramycine, concentrations et synergie in situ comparées aux CMI de la flore buccale. Revue de stomatologie, Paris 74 387–392 1973. – [15] *Lecain A. et Touratier L.*: Essai d'un traitement médical de certaines affections bucco-dentaires des carnivores. Animal de compagnie no 29 443–453 1972. – [16] *Neuman M.*: Antibiotika Kompendium. Verlag Huber Bern 1981. – [17] *Nicolet J. et de Meuron P.A.*: Sensibilité in vitro des mycoplasmes bovins et plus spécialement des mycoplasmes «pathogènes» du veau à l'adipate de spiramycine. Cah. méd. vét. 39 13–16 1970. – [18] *Nouws J.F.M. and Ziv G.*: Distribution and residues of macrolide antibiotics in normal dairy cows. Arch. für Lebensmittelhyg. 30 202–208 1979. – [19] *Penseyres J.H.*: Empfindlichkeit und Resistenz verschiedener bakterieller Erregerspezies tierischer Herkunft gegenüber verschiedenen anti-

mikrobiellen Substanzen. Diss. Bern. 1980. – [20] Pilloud M.: Antibiothérapie dans la pratique. Schweiz. Arch. für Tierheilk. 123 335–344 1981. – [21] Ruckebusch Y.: Pharmacovigilance. Dictionnaire des médicaments vétérinaires. Editions du Point vétérinaire 1979. – [22] Sauter R.A., Corbet H.T. and Bailey R.W.: Blood level studies in the bovine, equine and porcine species with tylosin, a new antibiotic. Vet. Med. 57 982–986 1962. – [23] Schifferli D., Nicolet J. et Wanner M.: Considérations sur l'efficacité thérapeutique de la pénicilline, de l'ampicilline et de la spiramycine après application parentérale chez le veau. Schweiz. Arch. für Tierheilk. 123 443–453 1981. – [24] Videau D.: Sur le mode d'action des antibiotiques, cas particulier de la spiramycine. Annales de l'Institut Pasteur 94 709–723 1958. – [25] Videau D., Laufer J. et Mignon H.: Métronidazole et spiramycine, une entité antimicrobienne originale en odonto-stomatologie. Revue de stomatologie, Paris 77 364–369 1976. – [26] Videau D.: La spiramycine, bactériologie, pharmacologie, pharmacocinétique et distribution tissulaire. Cah. Méd. Vét. 47 155–164 1978. – [27] Weisel M.K., Powers J.D., Powers T.E. and Baggot J.D.: A pharmacokinetic analysis of tylosin in the normal dog. Am. J. Vet. Res. 38 273–275 1977. – [28] Ziv G. and Risenberg-Tirer R.: The concentration of several antibiotics in ovine blood and milk following intramuscular injection. Rech. vétér. 2 45–57 1969. – [29] Ziv G. and Sulman F.G.: Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. Antimicrobial agents and Chemotherapy 2 206–213 1972. – [30] Ziv G. and Sulman F.G.: Serum and milk concentration of spectinomycin and tylosin in cows and ewes. Am. J. Vet. Res. 34 329–333 1973. – [31] Ziv G. and Sulman F.G.: Permeability of the mammary gland to large antibiotic molecules. Zbl. Vet. Med. A 20 388–394 1973. – [32] Ziv G., Gordin S. and Bechar G.: Mode of transfer of antibiotics from treated to non treated quarters in dairy cows. Am. J. Vet. Res. 35 643–647 1974. – [33] Ziv G.: Profil pharmacocinétique de la spiramycine chez le brebis et les vaches laitières. Cah. Méd. Vét. 43 371–390 1974. – [34] Ziv G., Bogin E., Shani J. and Sulman F.G.: Penetration of radio-active labeled antibiotics from blood serum into milk in normal and mastitic ewes. Annales de rech. vétér. 5 15–28 1974. – [35] Ziv G.: Essais de traitement par voie intramammaire de la vache en période de tarissement par des préparations à base de spiramycine et de néomycine. Cah. Méd. Vét. 46 28–33 1977. – [36] Ziv G.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 1: Parenteral treatment. Vet. Med./small anim. clin. 75 277–290 1980. – [37] Ziv G.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 2: Practical and therapeutic applications. Vet. Med./small anim. clin. 75 469–474 1980. – [38] Ziv G.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 3: Intramammary treatment. Vet. Med./small anim. clin. 75 657–670 1980.

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

Arrivés à la fin de la première moitié de cette série, nous tenons aussi à remercier le Professeur H.-J. Schatzmann qui a bien voulu relire les manuscrits et nous aider de ses conseils.

Régistration du manuscrit: 18 mai 1982

BUCHBESPRECHUNGEN

Deutsche Seuchengesetze, von Lundt/Schiwy. 79. Ergänzungslieferung. Verlag R.S. Schulz, D-8136 Percha. Preis der Neuerscheinung: DM 51.—; Preis des Gesamtwerkes einschliesslich dieser Ergänzung: DM 120.—.

Die 79. Ergänzung der Loseblatt-Sammlung, Stand 1. Februar 1982, enthält wiederum einige Texte, die für den Tierarzt von Interesse sein können.

1. Neufassung der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht vom 26. Juni 1978.
2. Neuordnung der lebensmittelrechtlichen Kennzeichnungsvorschriften durch die Lebensmittel-Kennzeichnungsverordnung vom 22. Dezember 1981.
3. Neufassung der Fleischverordnung vom 21. Januar 1982. Im Anhang befinden sich die Listen der zugelassenen Zusatzstoffe.

P. Gafner, Bern