

Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des pénicillines naturelles, de leurs sels et de leurs esters

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): **125 (1983)**

PDF erstellt am: **27.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-593619>

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 pratique

VIII. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des pénicillines naturelles, de leurs sels et de leurs esters

par M. Pilloud¹

Avec le 8^e article de cette série sur les particularités des anti-infectieux, nous entrons dans le plus grand et le plus apprécié des groupes d'antibiotiques, c'est-à-dire les bêta-lactames.

Nous présentons ci-dessous les pénicillines dites naturelles, leurs sels et leurs esters.

Les pénicillines semi-synthétiques, les céphalosporines et autres bêtalactames seront présentés plus tard.

Pénicillines naturelles

Chimie et biochimie

Particularités chimiques: [5, 12, 18, 26, 32] Mentionnée par Fleming en 1928, la pénicilline n'a été employée dans un but thérapeutique qu'en 1941, après de plus amples recherches conduites par Florey, Chain et Abraham dès 1939.

La pénicilline G est produite naturellement, originellement par le pénicillium notatum, actuellement par le p.chrysogenum qui est beaucoup plus productif. La pénicilline V est aussi produite naturellement et a été introduite en 1953.

Les pénicillines G et V sont des acides de $pK_a = 2,7$ et de poids moléculaires voisins de 350. Ces antibiotiques sont formés d'un anneau de thiazolidine et d'un anneau de bêta-lactame auquel est attaché une chaîne latérale. Les anneaux de thiazolidine et de bêta-lactame forment ensemble l'acide 6-aminopénicillanique et peuvent aussi être considérés comme la combinaison de molécules de cystéine et de valine. L'extrémité de la chaîne latérale est formée par un anneau de benzène pour la pénicilline G (benzyl-pénicilline) et est dérivée du phénol pour la pénicilline V (phénoxy-méthyl-pénicilline) qui contient donc un atome d'oxygène en plus formant un pont reliant l'anneau benzénique au reste de la chaîne.

Sous forme d'acides, les pénicillines sont très peu solubles dans l'eau. La pénicilline G est instable, alors que la pénicilline V est très stable. Sous forme de sels sodique ou potassique, solubles dans l'eau, la pénicilline G est peu stable, surtout en milieu acide. La stabilité en milieu acide des esters peu solubles de pénicilline (procaine, benzathine, benethamine) est meilleure.

Sous forme de pénéthamate hydroiodé (diéthylaminoéthylester hydroiodé), la pénicilline jouit de particularités intéressantes: Cet ester est une base de $pK_a = 8,5$,

¹ Adresse: Dr M. Pilloud, Le Chêne, CH-1170 Aubonne

et doit être hydrolysé dans l'organisme au lieu de l'infection pour libérer la substance active, la pénicilline G, l'ester étant lui-même inactif. Grâce au caractère basique de cet ester des concentrations élevées de pénicilline peuvent être atteintes par exemple dans le lait (voir diffusion).

Pour les pénicillines naturelles, les doses sont encore exprimées en unités; les équivalences sont les suivantes:

Pénicilline G sodique:	1 mg = 1667 unités	1000 unités = 0,600 mg
Pénicilline G potassique:	1 mg = 1595 unités	1000 unités = 0,627 mg
Pénicilline G procaine:	1 mg = 1009 unités	1000 unités = 0,990 mg
Pénicilline G benzathine:	1 mg = 1307 unités	1000 unités = 0,765 mg
Pénicilline V (acide):	1 mg = 1599 unités	1000 unités = 0,625 mg

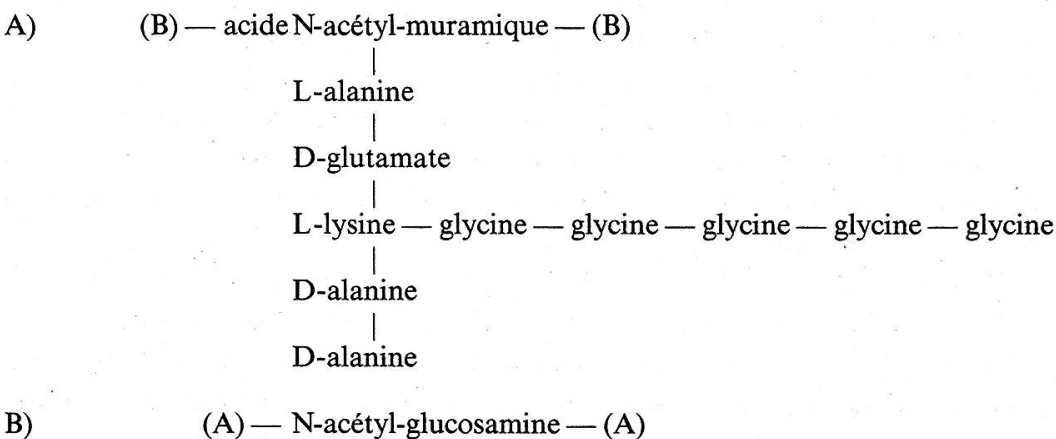
Incompatibilités physico-chimiques: [11, 13] La pénicilline G ne peut pas être mélangée aux substances suivantes: polymyxine, vancomycine, céfalotine, ampicilline, tétracycline, amphotéricine, acide ascorbique, bicarbonate de soude. Le pH des solutions doit rester compris entre 5,5 et 7,5.

Interactions avec d'autres substances: [13, 25, 36] L'activité de la pénicilline est diminuée en présence de vitamines des groupes B et C. La liaison de la pénicilline aux protéines sériques est diminuée par l'acide paraaminobenzoïque, les sulfamidés, les salicylates, la phénylbutazone et le chloral. Le probenecide augmente les taux et ralentit l'élimination de la pénicilline.

Bactériologie

Mode d'action: [12, 13, 26] La pénicilline agit par inhibition de la dernière étape de la synthèse de la paroi des bactéries, en bloquant la D-alanine-transpeptidase.

Rappelons ici la structure qui leur est propre de la paroi des bactéries. Il s'agit d'un filet composé de 2 sortes d'unités (que nous désignerons par A et B) qui sont formées des substances suivantes:



Les unités «A» sont reliées entre elles par l'action d'une transpeptidase, à l'extérieur de la paroi des bactéries, qui retire la D-alanine qui se trouve à l'extrémité de la chaîne (verticale) et permet la liaison de la D-alanine restante avec la glycine qui se trouve à l'extrémité de l'autre chaîne (horizontale) d'une autre unité «A».

La pénicilline agit donc par inhibition de l'action de cette transpeptidase. Les bactéries doivent se trouver en phase de multiplication pour être sensibles à la pénicilline.

Selon le type de pénicilline, sa concentration et le milieu ambiant, les bactéries prendront des formes différentes, allant d'une simple élongation (la division ne se faisant plus) lors de faibles concentrations de pénicillines (bactériostase) à la lyse lorsque les concentrations sont plus fortes (bactéricidie).

Spectre d'action: [12, 13, 18, 26] La pénicilline agit essentiellement contre les coques gram + et gram – (à l'exception des entérocoques), les bacilles gram + et quelques bacilles gram –, tels *Pasteurella multocida*, *Fusobacterium* et *Streptobacillus*.

Le spectre d'action est dicté par la contenance en mucopeptides de la paroi des bactéries. Les bacilles gram – contiennent très peu de mucopeptides, qui sont encore souvent protégées par une couche de lipoprotéines, et sont donc très peu sensibles ou résistants. Les germes exempts de paroi (mycoplasmes) sont naturellement résistants.

Concentrations minimales inhibitrices: [7, 9, 10, 12, 14, 18, 21, 24, 28, 31] Une concentration de pénicilline G inférieure à 0,01 u/ml suffit à la bactériostase des germes les plus sensibles dont les streptocoques pyogènes. Les germes moyennement sensibles, tels *Pasteurella multocida*, *Clostridium perfringens*, sont sûrement inhibés par des concentrations de 0,5 à 1 u/ml. Les germes relativement résistants (salmonelles, colibacilles) nécessitent des concentrations de 10 à 50 u/ml ou plus pour l'obtention d'une bactériostase, concentrations qui sont facilement obtenues dans l'urine.

La pénicilline V est moins active que la pénicilline G, notamment envers les germes gram –.

Résistances: [5, 12, 13, 18, 21, 32] A part les résistances naturelles dues à la chimie des parois bactériennes (paroi imperméable à la pénicilline G des germes gram –, absence de paroi des mycoplasmes), on connaît les mécanismes de résistance suivants:

1) Fabrication d'enzymes inactivant la pénicilline: pénicillinase ou béta-lactamase des staphylocoques, des colibacilles, des *Proteus mirabilis*, des *Neisseria gonorrhoea*, *Hemophilus influenzae*, etc. Seule la pénicillinase des staphylocoques peut être induite, elle est extracellulaire. La pénicillinase des germes gram – est intracellulaire.

2) La paroi est simplifiée, la transpeptidase modifiée, les bactéries n'ont plus d'affinité pour la pénicilline (formes L).

3) Une déficience du système des autolysines (servant au partage des bactéries en division) peut être induite chez les staphylocoques. Les germes deviennent ainsi «tolérants».

La transmission des résistances peut être chromosomale, le développement est alors très lent, les résistances, n'apparaissant pas au cours d'une thérapie, sont appelées du «type pénicilline». La transmission peut aussi se faire par plasmides chez les germes gram – et les staphylocoques.

Actuellement, on estime que 50 à 80% au moins des staphylocoques peuvent produire de la pénicillinase.

In vivo, à part les phénomènes de résistances, les bactéries ont encore d'autres moyens de se soustraire à l'action de la pénicilline:

1) Cas des «persisters»: Ce sont des germes qui se dérobent à l'action de la pénicilline sans être résistants *in vitro*; il s'agit de germes encapsulés, intracellulaires, ou dont le métabolisme est réduit et se trouvent ainsi en phase de repos prolongée.

Il faut signaler ici que les persisters et les formes L peuvent en général être combattus par des tétracyclines ou des macrolides.

2) Flore mixte: Lors de présence d'une flore mixte, des germes non pathogènes peuvent, par sécrétion de pénicillinase, inactiver la pénicilline avant qu'elle ait agi sur des germes pathogènes pourtant très sensibles.

Interaction avec d'autres antiinfectieux: [7, 13, 14, 16, 18, 24] Règle: Les associations avec les autres bactéricides sont additives ou synergiques (céphalosporines, aminoglycosides, polymyxines), celles avec les bactériostatiques sont antagonistes (chloramphénicol, tétracyclines, macrolides, lincosanides).

Exceptions: Une tétracycline ou un macrolide administrés après une pénicilline permettent d'éliminer les persisters ou les formes L. Le chloramphénicol ou un sulfamidé (probablement en concentrations subinhibitrices) inhibent plus ou moins la production de pénicillinase et protègent ainsi les pénicillines sensibles aux bêta-lactamases des staphylocoques.

Cas des sulfamidés: Si des sulfamidés en concentration thérapeutique ont très probablement un effet antagoniste sur l'action bactéricide des pénicillines, il a été prouvé *in vitro* aussi qu'il existait paradoxalement un effet synergique sur l'action bactériostatique de la pénicilline G envers les *Listeria monocytogenes*. Par contre la procaine contenue dans la procaine-pénicilline peut avoir un effet antagoniste sur les sulfamidés.

Voici encore quelques exemples prouvés *in vitro* de synergismes, d'addition ou d'antagonismes:

Pénicilline + streptomycine:	synergisme contre les staphylocoques [24] synergisme contre les entérocoques [15] addition contre les <i>C. pyogènes</i> [7]
Pénicilline + sulfamidé:	synergisme contre les <i>Listeria</i> [13]
Pénicilline + chloramphénicol:	antagonisme contre les <i>C. pyogènes</i> [7]
Pénicilline + auréomycine:	antagonisme contre les <i>C. pyogènes</i> [7]

Pharmacocinétique

Diffusion dans l'organisme: [19, 20, 27, 29, 34, 35, 36, 39] La pénicilline G a une bonne diffusion générale dans l'organisme, si l'on tient compte du fait qu'il s'agit d'un acide de $pK_a = 2,7$, donc très fortement dissocié aux pH physiologiques (seulement 0,002% sont non ionisés au pH 7,4!). Les taux dans le liquide céphalorachidien sont cependant très faibles. Le principe de diffusion non ionique est suivi: lorsque les taux sériques sont maintenus constants, les concentrations dans le lait en représenteront les 12% au pH 6,5, 25% au pH 6,8 et 40% au pH 7. Dans un lait de pH 6,8, les taux du pénéthamate hydroiodé, base de $pK_a = 8,5$ seront 3,7 fois plus élevés que les concentrations sériques.

Dans la rate et dans les poumons, le pénéthamate atteint aussi des concentrations plus élevées que la pénicilline G potassique, quoique de manière moins marquée: 50 à 60% des concentrations sériques dans la rate et 30% dans les poumons, contre 10 à 30% et moins de 10% pour la pénicilline G.

La diffusion de la pénicilline dans les tissus est très lente, le décalage par rapport aux concentrations sériques est de 150 minutes au moins pour la pénicilline G dans le lait (30 minutes pour le pénéthamate), les taux maxima étant obtenus 6 heures après des injections de pénicilline sodique.

A cause de la rapidité de l'élimination (voir à ce chapitre) et de la relative lenteur de la diffusion, une grande partie de l'élimination a déjà lieu pendant la phase de distribution. Les volumes apparents de distribution Vd_{β} ($= D/B$)* sont beaucoup trop grands et ne sont pas représentatifs de la réelle distribution de la pénicilline dans l'organisme.

Les volumes de distribution sont les suivants chez les ruminants:

	$Vd = V_{\text{plasma}} + V_{\text{tissus}}$	$Vd_{\beta} = D/B$
Pénicilline G	<0,3 L/kg	>0,4 L/kg
Pénicilline V	0,9 L/kg	1,2 L/kg
Pénéthamate	(non calculable)	0,7 L/kg

Liaison aux protéines: [8, 18, 23, 33, 37] La liaison aux protéines sériques de la pénicilline G est moyenne et varie d'une espèce à l'autre: humains 50 à 60%, chiens 60%, chevaux 50%, ruminants et porcs 30%. Celle de la pénicilline V est plus forte: humains 70%, ruminants 80%. La liaison aux protéines sériques du pénéthamate est de 35% chez les ruminants.

La liaison de la pénicilline G aux protéines des sécrétions lactées en période de tarissement et aux tissus mammaires est inférieure à 25%.

Élimination: [8, 18, 19, 20, 23, 34, 36] L'élimination de la pénicilline G est avant-tout rénale, 10 à 20% par filtration glomérulaire et 80 à 90% par sécrétion tubulaire chez les humains. Dans l'urine, les concentrations de pénicilline, dont les 75% sont encore actifs, peuvent être 50 à 100 fois plus élevées que les taux sériques. L'élimination de la pénicilline est dépendante du pH de l'urine. Une acidification de l'urine, et particulièrement par l'administration simultanée d'acides qui bloquent de manière compétitive l'excrétion tubulaire de la pénicilline, tel le probenecide, permet de ralentir l'élimination de la pénicilline. La demi-vie est augmentée de 1,5 à 2 fois, le volume apparent de distribution est diminué, donc les taux sériques augmentés.

* D = dose administrée B = concentration fictive au temps 0 déterminée par extrapolation de la phase β de l'élimination.

Les demi-vies des pénicillines sont les suivantes:

	pénicilline G	pénicilline V	pénéthamate
ruminants	0,4 à 1,2 h	0,7 h	1,3 h
chevaux	0,88 h		
chiens	0,5 h		

Dans les selles, la pénicilline n'est pas décelable à cause du cycle entérohépatique et de sa destruction par la flore intestinale.

Résidus: [15, 19, 20] Des résidus de pénicilline peuvent subsister dans le muscle au site de l'injection et dans l'urine pendant 45 jours après l'application de 4400 u/kg de pénicilline procaine et 4400 u/kg de pénicilline benzathine chez des bovins.

La persistance est plus longue chez les animaux malades que chez les animaux sains, sans qu'il y ait un rapport avec le type et la gravité de la maladie.

Chez les bovins la pénicilline peut être décelée par des méthodes bactériologiques dans les reins et la musculature pendant les temps suivants:

	reins	muscles
pénicilline procaine	144 h	96 h
pénicilline sodique	40 h	30 h
pénéthamate	120 h	0

Dosage et administrations

Perfusion continue: Afin de maintenir une concentration sérique libre de 0,5 u/ml (= environ 0,1 u/ml dans le lait, ce qui correspond en gros à la sensibilité des streptocoques agalactiae ou des staphylocoques) chez les bovins, il faudrait une dose journalière en perfusion lente de 7000 u/kg, la première dose rapide étant de 300 u/kg. Lors d'infections à germes extrêmement sensibles (streptocoques pyogènes) on pourra réduire le dosage à $\frac{1}{10}$ de ces doses. Par contre lors d'infections à *pasteurella multocida* dans les poumons, il faudra au moins 50 000 u/kg par jour.

Injections intraveineuses intermittentes: [28, 35, 39] Des injections intraveineuses de 20 000 u/kg (12 000 000 u/600 kg) de pénicilline G sodique permettent de maintenir pendant 4 heures environ des concentrations sériques supérieures à 0,5 u/ml chez les bovins.

Injections intramusculaires: [5, 8, 12, 15, 18, 19, 20, 28, 32, 39] Les injections intramusculaires des sels sodique ou potassique de pénicilline donnent des taux semblables à ceux qui sont obtenus par voie intraveineuse.

Les composés peu solubles de pénicilline ne peuvent pas être injectés par voie intraveineuse, l'administration intramusculaire (ou souscutanée) est de rigueur. L'administration intrathécale de ces composés est interdite.

Après l'injection intramusculaire de pénicilline procaine ou benzathine, la pénicilline G est libérée petit à petit au site de l'administration; il se produit donc un effet

dépôt. L'injection de 40 000 u/kg de pénicilline procaine permet de maintenir un taux sérique de 0,5 u/ml pendant plus de 24 heures chez les veaux. Cependant les concentrations maxima, obtenues 1 à 2 heures après l'injection, n'atteignent pas 3,5 u/ml. La demi-vie apparente varie de 4 à 6 heures selon les préparations. Avec la pénicilline benzathine, l'effet dépôt est encore plus marqué: une injection de 1,2 mio d'unités chez les humains (16 000 u/kg) maintient une concentration sérique de 0,03 u/ml pendant 4 semaines, le taux maximum étant de l'ordre de 0,5 u/ml.

La biodisponibilité des suspensions à effet dépôt varie de 60 à 95% selon la préparation, le volume injecté et le lieu de l'injection. Le pénéthamate n'est que peu ou pas hydrolysé dans la musculature. Il est résorbé lentement pour être décomposé peu à peu dans le sérum et au lieu d'action (lait, poumons) où la pénicilline G est libérée. L'injection intramusculaire de 9000 u/kg (5 g/vache) de pénéthamate donne une concentration sérique maxima d'un peu plus de 1 u/ml, obtenue 2,3 heures après l'administration. Comme cet ester a un pKa de 8,5, des concentrations supérieures à 2 u/ml peuvent être atteintes et des taux de 0,1 u/ml de pénicilline peuvent être maintenus pendant plus de 24 heures dans le lait.

Injections sous-cutanées: [6, 15] Les injections sous-cutanées de pénicilline procaine et benzathine conduisent à des taux semblables à ceux qui sont obtenus par des injections intramusculaires. Les injections sous-cutanées dans le fanon de pénicilline sodique offrent, par rapport aux injections intramusculaires, l'avantage d'un léger effet dépôt qui permet de maintenir pendant 10 heures des concentrations thérapeutiques avec 10 000 u/kg. Les injections sous-cutanées permettent en plus d'éviter la présence de résidus dans la musculature.

Administration orale: [5, 13, 18, 32] La pénicilline G étant instable en milieu acide, elle est détruite dans l'estomac et ne devrait donc pas être administrée par voie orale. La pénicilline benzathine est un peu plus stable et pourrait être donnée per os, malheureusement sa résorption intestinale est trop faible. Parmi les pénicillines naturelles, seule la pénicilline V, stable en milieu acide, est suffisamment résorbée par l'intestin (50 à 60%) et peut être utilisée per os. Chez les humains, une dose de 1 mio d'unités donne un taux sérique maximum de 6,4 u/ml, $\frac{3}{4}$ heure après la prise, les concentrations tombant à 0,5 u/ml 4 heures après l'ingestion.

Injections intra-utérines: [1,2,4] Chez les juments, les injections intra-utérines de pénicilline sodique provoquent des taux sanguins légèrement inférieurs à la moitié de ceux obtenus par les mêmes doses par voie intramusculaire. La résorption de la pénicilline peut être augmentée par l'écouvillonnage ou par une injection préalable de Lugol chez les juments. Chez les vaches, un tel phénomène n'est pas observé de manière significative. Par contre les taux sanguins sont plus élevés lorsque l'injection est faite au moment des chaleurs que si elle a lieu 12 jours après l'oestrus. Après des injections intra-utérines chez les vaches, les taux sanguins de pénicilline persistent plus longtemps qu'après les mêmes doses données par voie intraveineuse.

Injections intramammaires: [17, 30, 37, 38, 41] Après des injections intramammaires, la pénicilline G est absorbée relativement lentement par la mamelle. Les 90% de la dose peuvent être retrouvés dans le lait pendant les deux traites qui suivent l'administration, mais le moment de la traite, par rapport à celui de l'injection, n'influence

que peu le temps pendant lequel des taux efficaces sont maintenus. Les demi-vies de la pénicilline G sodique, de la pénicilline V et du pénéthamate sont respectivement les suivants par rapport à la demi-vie de l'urée: 1,6 (= 8 fois celle du chloramphénicol), 1,25 et 0,5. Alors que dans une mamelle saine la répartition de la pénicilline G est régulière, les quantités d'antibiotique restent très faibles dans les zones infectées ou nécrotiques. L'usage de moyens de propulsion (grand volume de glucose, spray) peut donc se révéler utile. A cause de sa faible diffusion et du nombre important de germes résistants, la pénicilline G perd, dans la mamelle, une partie de sa supériorité sur les autres antibiotiques.

Les demi-vies de la pénicilline procaine et de la pénicilline benzathine dans des préparations pour le tarissement sont respectivement de 0,8 jour et 1,5 jour, ce qui doit permettre de maintenir des taux efficaces dans le lait pendant 5 à 10 jours avec des doses de 1,2 mio d'unités de pénicilline procaine et 10 à 15 jours avec les mêmes doses de pénicilline benzathine.

Effets secondaires

Allergies: [5, 12, 13, 18, 26, 32] Les effets secondaires principaux de la pénicilline sont les allergies qui peuvent se manifester sous forme de choc anaphylactique, d'urticaire ou d'arthralgies. La procaine contenue dans les préparations à effet dépôt peut aussi provoquer des symptômes d'allergie. Lors d'injection accidentelle intravasale de préparation à effet dépôt, il peut se produire le syndrome de Hoigné, qui disparaît de lui-même en 15 à 30 minutes et qui est dû à des micro-embolies dans les capillaires. Les symptômes sont relativement semblables à ceux du choc anaphylactique, mais il n'y a pas de collapsus circulatoire.

Les allergies à la pénicilline sont plus rares lors d'administration orale que lors d'injections parentérales, et pratiquement inexistantes en médecine vétérinaire.

Neurotoxicité: [5, 12, 18, 32] Après l'administration de très fortes doses intraveineuses de pénicilline, il peut se produire des crampes, la pénicilline étant un antagoniste par effet compétitif de l'acide gamma-amino-butyrique dans le système nerveux central.

Nous rappelons ici aussi que la pénicilline procaine ne peut pas être administrée aux oiseaux à cause de la toxicité de la procaine.

Divers: [5, 12, 18, 32] D'autres effets secondaires, tels néphrotoxicité, superinfection, quoique extrêmement rares doivent être envisagés avec la pénicilline. Un autre effet secondaire possible de la pénicilline, en médecine humaine, est l'effet Herxheimer lors de la thérapie de la syphilis. Enfin, un déséquilibre électrolytique est possible lors d'administration de fortes doses de pénicilline sodique ou potassique. Pour réduire ce danger, il faudra utiliser un mélange adéquat de ces deux sels de pénicilline.

Conclusions pour la pratique

Résumé des particularités principales: Les pénicillines G et V sont des antibiotiques naturels. Il s'agit d'acides de $pK_a = 2,7$. Les sels de sodium et de potassium de

la pénicilline G sont très peu stables en solution aqueuse. En milieu acide, les sels de sodium et de potassium sont rapidement hydrolysés, l'ester de benzathine est relativement stable et la pénicilline V est très stable sous toutes ses formes et peut ainsi être donnée par voie orale. Le poids moléculaire des pénicillines est voisin de 350. Les doses sont exprimées en unités; 1000 unités valent environ 0,6 mg pour les sels sodique et potassique de pénicilline G et pour la pénicilline V. La pénicilline est rapidement bactéricide par inhibition de la D-alanine-transpeptidase à l'extérieur des parois des bactéries en multiplication, d'où la lyse de ces dernières. Les CMI pour les germes sensibles sont comprises entre 0,001 unité/ml et 1 u/ml. Les entérocoques, les bacilles gram – et les mycoplasmes sont résistants. La pénicilline est sensible aux pénicillinases des staphylocoques et de nombre de germes gram –, qui, s'ils font partie d'une flore mixte, protègent de la pénicilline des germes pourtant sensibles.

La diffusion de la pénicilline est relativement bonne, si l'on pense que c'est un acide très fortement dissocié aux pH physiologiques, mais très lente; le décalage entre les taux sériques et ceux dans le lait est d'au moins 2 heures. Le pénéthamate, ester basique de la pénicilline de $pK_a = 8,5$ diffuse mieux et plus rapidement dans le lait où il est hydrolysé et la pénicilline active ainsi libérée.

L'élimination de la pénicilline, en grande majorité tubulaire, est très rapide ($t_{1/2}$ de 0,5 à 1 heure). Les demi-vies apparentes après des injections intramusculaires de pénicilline procaine ou de pénéthamate sont de 5 à 6 heures environ, le taux maximum étant obtenu 1 à 2 heures après l'administration. Après des injections intramammaires, la pénicilline diffuse très lentement dans les tissus, et particulièrement peu dans les zones oedémateuses, infectées ou nécrotiques.

Les effets secondaires sont pratiquement inexistantes en médecine vétérinaire.

Conséquences pour le praticien: Après 40 ans depuis sa première utilisation, la pénicilline G reste l'antibiotique de 1^{er} choix dans un très grand nombre d'infections, autant en médecine vétérinaire qu'humaine: coques gram + et – (excepté les entérocoques), bacilles gram +, anaerobes, clostridies, pasteurella multocida, actinomyces, fusobacterium, erysipelothrix. La pénicilline V ne présente aucune utilité pratique pour le traitement des animaux de rente, les germes nécessitant une thérapie orale étant généralement trop peu sensibles à cet antibiotique qui sera laissé à la médecine humaine où un dosage oral présente de nets avantages sur les injections intramusculaires. La pénicilline benzathine, utilisée en médecine humaine pour les traitements de très longue durée de germes extrêmement sensibles, n'est pas recommandable chez les animaux de rente à cause des taux trop faibles qu'elle permet d'obtenir et de la persistance très longue des résidus.

Le type de préparation qui convient le mieux à la médecine vétérinaire est la pénicilline procaine. Son dosage pourra varier de 5000 u/kg par jour pour les germes les plus sensibles à plus de 50000 u/kg à intervalles de 12 heures pour les germes moyennement sensibles (tel pasteurella multocida). Les germes peu sensibles ou les infections très graves nécessitant des taux très élevés de pénicilline seront traités de préférence par des perfusions de courte durée ($\frac{1}{2}$ heure à 4 heures) de pénicilline sodique ou potassique, à intervalles de 6 à 12 heures, le dosage pouvant être porté à

plus de 250000 u/kg par jour. L'usage d'un aminoglycoside, administré simultanément, mais séparément est alors recommandé.

A cause de l'action rapidement bactéricide de la pénicilline sur les germes à multiplication très rapide et du décalage entre les taux tissulaires et sériques, il est possible d'espacer les administrations, les taux sanguins tombant en dessous des CMI, et de pratiquer ainsi ce que l'on appelle une thérapie «en dents de scie».

Le pénéthamate, au dosage de 5 mio d'unités par vache, permet de maintenir des taux suffisants dans le lait pendant 24 heures. Les indications seront les traitements des mammites aiguës dues à des germes difficilement atteignables par voie intramammaire, puisque la pénicilline diffuse très mal dans les zones infectées oedémateuses. Malheureusement, à cause du très grand nombre de staphylocoques produisant de la pénicillinase, son indication est fortement limitée (40). D'autres indications du pénéthamate sont les infections pulmonaires à germes sensibles puisqu'il atteint des taux plus élevés que la pénicilline G dans les poumons.

La marge thérapeutique de la pénicilline G est énorme, de moins de 5000 u/kg à plus de 250000 u/kg par jour. Il s'agit là d'un avantage essentiel particulier de cet antibiotique dont chaque praticien devrait profiter au maximum. La combinaison fixe de pénicilline G avec un aminoglycoside (streptomycine, néomycine), dont la marge thérapeutique est très petite, enlève toute liberté de choix de dosage au praticien. Une telle combinaison, maintenant dépassée, ne doit être utilisée que dans des cas où un synergisme est prouvé (staphylocoques [24], entérocoques [16]), le dosage de l'aminoglycoside devant être respecté [22]. Malheureusement, dans ces cas, les taux de pénicilline sont en général trop faibles avec les préparations dans le commerce [3, 32]. Seule la combinaison d'aminoglycosides avec la pénicilline procaine conviendrait à ce genre d'association fixe, celle avec la pénicilline benzathine est à proscrire, le déséquilibre entre les taux et entre les durées d'action des deux antibiotiques étant encore augmenté. (Ces remarques concernent l'usage parentéral systémique de l'association de pénicilline et d'aminoglycoside). La meilleure solution pour une combinaison d'aminoglycoside et de pénicilline est l'administration séparée, chaque antibiotique étant dosé pour soi.

La combinaison fixe d'un sel soluble de pénicilline avec une pénicilline peu soluble à effet dépôt n'a aucun intérêt pratique [12]: en effet les très hautes concentrations de courte durée dues au sel soluble restent sans effets sur les germes à multiplication lente (d'une maladie chronique) et d'autre part, les faibles taux persistants dûs au composé peu soluble sont sans action sur les germes fortement virulents, peu sensibles et à développement rapide (d'une infection suraiguë). C'est pourquoi les infections chroniques seront traitées par des préparations à effet dépôt et les infections fraîches et aiguës par les sels solubles de pénicilline.

Lorsque des taux suffisamment élevés de pénicilline ne peuvent pas être atteints pour obtenir une action bactéricide rapide, la combinaison avec un sulfamidé peut être utile grâce au double synergisme sur la pharmacocinétique de la pénicilline et sur son action bactériostatique, notamment en médecine vétérinaire équine où le choix des anti-infectieux est très restreint. Il faut cependant rappeler l'effet antagoniste de la procaine contenue dans la procaine pénicilline sur les sulfamidés.

Résumé

Ce 8^e article, le premier sur les bêta-lactames, présente les pénicillines naturelles: la pénicilline G (benzylpénicilline) et la pénicilline V (phénoxy-méthyl-pénicilline).

Ce sont des acides de $pK_a = 2,7$, donc très fortement dissociés aux pH physiologiques. L'une (la pénicilline V) est stable en solution aqueuse et en milieu acide, l'autre (la pénicilline G) que ce soit sous la forme d'acide ou de sel sodique ou potassique est instable.

Les pénicillines agissent par inhibition de la D-alanine-transpeptidase à l'extérieur de la paroi des bactéries en multiplication. Le spectre d'action est dicté par la teneur en mucopeptides de la paroi des bactéries et la présence ou l'absence de lipoprotéines qui protègent ces mucopeptides. Les mycoplasmes, exempts de paroi, sont résistants. La pénicilline G est l'un des antibiotiques les plus actifs, les CMI étant comprises pour les germes sensibles entre 0,001 et 0,5 u/ml.

Plusieurs mécanismes de résistance sont connus *in vitro* (bêta-lactamases, formes L, germes tolérants) et *in vivo* (persisters, interaction de germes non pathogènes produisant de la pénicillinase dans une flore mixte).

La distribution, très lente, de la pénicilline suit le principe de diffusion non-ionique, les taux dans les compartiments acides de l'organisme (lait) étant donc inférieurs aux concentrations sériques. Le pénéthamate, base de $pK_a = 8,5$, hydrolysée dans le sérum et surtout au lieu d'action, permet d'atteindre dans le lait des concentrations supérieures aux taux sanguins.

La liaison aux protéines de la pénicilline G est moyenne, l'élimination, principalement tubulaire est très rapide ($t_{1/2} = \frac{1}{2}$ à 1 h). Lors d'application intramammaire, la pénicilline diffuse très mal dans les zones inflammées et perd ici une partie de sa supériorité sur d'autres antibiotiques.

Les effets secondaires sont pratiquement inexistantes en médecine vétérinaire.

La pénicilline jouit, parmi les antibiotiques, de la marge thérapeutique la plus large, de 5000 u/kg à plus de 250 000 u/kg par jour. C'est un avantage dont il faut profiter, ce qui est impossible lors d'association fixe avec les aminoglycosides.

Les préparations qui se prêtent le mieux à la médecine vétérinaire sont les sels (Na, K) de pénicilline G, injectés par perfusion de courte durée ou par injections sous-cutanées (lors de maladies aiguës ou sur-aiguës), la pénicilline procaine, par injections intramusculaires (ou sous-cutanées si l'on doit éviter des résidus dans la musculature) et le pénéthamate pour le traitement parentéral des mammites à germes sensibles difficilement atteignables par voie intramammaire.

Nous déconseillons l'emploi (surtout en association fixe avec un aminoglycoside) de la pénicilline benzathine par voie parentérale, car elle maintient des taux insuffisants et laisse des résidus pendant un temps trop prolongé. La pénicilline V n'apporte pas d'avantage dans les traitements des animaux de rente.

L'association d'une pénicilline et de sulfamidé peut être utile surtout grâce à l'augmentation des taux sériques actifs de pénicilline et aussi à un éventuel synergisme; mais il faut se rappeler que la procaine est un antagoniste des sulfamidés.

Zusammenfassung

Dieser 8. Artikel, der erste über die Betalaktame, stellt die natürlichen Penizilline vor: Penizillin G (Benzylpenizillin) und Penizillin V (Phenoxy-methyl-Penizillin).

Diese sind Säuren von $pK_a = 2,7$, also sehr stark dissoziiert bei physiologischem pH. Das eine (Penizillin V) ist stabil in wässriger Lösung und saurem Milieu, das andere (Penizillin G) ist – ob in Form der Säure oder des Na- oder K-Salzes – instabil. Die Penizilline wirken durch Hemmung der D-Alanin-Transpeptidase auf der Aussenseite der Wand der sich vermehrenden Bakterien. Das Wirkungsspektrum wird bestimmt durch den Gehalt der Bakterienwand an Mukopeptiden einerseits und der An- oder Abwesenheit von Lipoproteinen, welche diese Mukopeptide schützen, andererseits. Die wandlosen Mykoplasmen sind resistent. Penizillin G ist eines der aktivsten Antibiotika mit MHK zwischen 0,001 und 0,5 E/ml für die empfindlichen Keime. Verschiedene Mechanismen der Resistenz *in vitro* (Betalaktamase, L-Formen, tolerante Keime) und *in vivo* (Persister, Produktion von Penizillinase durch apathogene Keime in einer Mischflora) sind bekannt.

Die sehr langsame Verteilung des Penizillins erfolgt nach dem Prinzip der nicht-ionischen Diffusion, wobei der Spiegel in den sauren Kompartimenten des Körpers (Milch!) unter jenem der Serumkonzentration liegt. Das Penethamat, Base von $pK_a = 8,5$, hydrolysiert im Serum und vor allem am Wirkungsort, erlaubt in der Milch höhere Konzentrationen als im Blut zu erreichen.

Die Proteinbindung des Penizillin G ist mittelgradig, die vor allem tubuläre Elimination sehr schnell ($t_{1/2} = \frac{1}{2}$ bis 1 h). Bei intramammärer Anwendung diffundiert Penizillin sehr schlecht in das entzündete Gewebe und büsst dabei zum Teil seine Überlegenheit vor andern Antibiotika ein.

Sekundäreffekte sind in der Tiermedizin ohne Bedeutung. Penizillin ist das Antibiotikum mit der grössten therapeutischen Breite, von 5000 E/kg bis 250 000 E/kg pro Tag. Diesen Vorzug muss man sich zunutze machen, was aber unmöglich wird bei stabiler Verbindung mit den Aminoglykosiden.

Die für die Tiermedizin geeignetsten Präparate sind die Na- und K-Salze des Penizillin G, appliziert als Kurzzeitperfusion oder als subkutane Injektionen (bei akuten oder perakuten Erkrankungen), ferner das Prokain-Penizillin intramuskulär (oder s/c, wenn Residuen im Fleisch vermieden werden müssen) und schliesslich das Penethamat für die parenterale Behandlung von Mastitiden, verursacht durch empfindliche Keime, die durch die intramammäre Applikation schwer erreichbar sind.

Wir raten von der parenteralen Anwendung von Benzathin-Penizillin, besonders in fester Verbindung mit einem Aminoglykosid ab, da der erreichbare Spiegel ungenügend, die Verweildauer der Residuen dagegen sehr lang ist.

Penizillin V bringt in der Behandlung von Nutztieren keine Vorteile.

Die Kombination von Penizillin mit Sulfonamiden kann nützlich sein, dank einer Steigerung des aktiven Serumspiegels des Penizillins und eines möglichen Synergismus. Dabei ist zu bedenken, dass Prokain ein Antagonist der Sulfonamide ist.

Riassunto

Questo VIII° articolo, il primo riguardante i betalattami, presenta le penicilline naturali: penicillina G (benzilpenicillina) e penicillina V (fenoxi-metil-penicillina).

Si tratta di acidi con $pK_a = 2,7$, perciò estremamente dissociati a pH fisiologico. La penicillina V è stabile in mezzo acquoso ed acido, la penicillina G è instabile sia in forma acida sia salificata con sodio e potassio. Le penicilline agiscono mediante inibizione della D-alanin-transpeptidasi sul lato esterno della parete batterica dei germi in riproduzione. Lo spettro di azione è determinato dal contenuto della parete batterica in mucopeptidi da un lato e dalla presenza o assenza di lipoproteine che proteggono questi mucopeptidi dall'altro. I micoplasmi senza parete batterica sono resistenti. La penicillina G è uno degli antibiotici più attivi con un MHK tra 0,001 e 0,5 u/ml per i germi sensibili. Si conoscono numerosi meccanismi di resistenza in vitro (betalattamasi, forme L, germi tolleranti) ed in vivo (produzione di penicillinasi da parte di germi apatogeni in una flora mista).

La lentissima diffusione della penicillina avviene secondo il principio della diffusione non ionica, mentre la quota nei compartimenti acido dell'organismo (latte!) resta sotto quello della concentrazione sierica. Il penethamat, base con un $pK_a = 8,5$, idrolizzato nel siero soprattutto nel luogo d'azione consente più alte concentrazioni nel latte e nel sangue.

Il legame alle proteine della penicillina G è medio, l'eliminazione (soprattutto tubolare) è molto rapida ($t_{1/2} = \frac{1}{2}$ a 1 h). Dopo applicazione intramammaria la penicillina diffonde molto male nel tessuto infiammato e perde perciò gran parte della superiorità nei confronti di altri antibiotici.

Senza significato sono gli effetti secondari in medicina animale. La penicillina è l'antibiotico con il più ampio spettro terapeutico, da 5000 u/kg fino a 250 000 u/kg al giorno. Questa caratteristica positiva deve essere tenuta in considerazione, anche se essa si annulla in caso di legame stabile con gli aminoglicosidi.

I preparati più adatti all'uso della medicina animale sono i sali di sodio e potassio della penicillina G, applicati come perfusioni rapide o come iniezioni sottocutanee (in caso di malattie acute o peracute), quindi la procaino-penicillina intramuscolare (o sottocutanea, nel caso in cui si debbano

evitare residui nella carne) ed infine il penetamato per la terapia parenterale delle mastiti causate da germi sensibili che sono difficilmente aggredibili per via intramammaria.

Si sconsiglia l'uso parenterale di benzatin-penicillina soprattutto in stabile legame con gli aminoglicosidi, poichè la concentrazione raggiungibile è insufficiente mentre la persistenza di residui molto lunga.

La penicillina V non è di alcun vantaggio nella terapia degli animali da reddito.

La combinazione di penicillina con sulfonamidi può essere utile grazie ad un aumento dello spettro sierico attivo della penicillina e ad un possibile sinergismo. Per altro va considerato che la procaina è un antagonista delle sulfonamidi.

Summary

This 8th article, the first on the subject of the betalactames, introduces the natural penicillins: penicillin G (benzyl-penicillin) and penicillin V (phenoxy-methyl-penicillin).

These are acids with a pKa value = 2.7, and thus very strongly dissociate in the physiological pH. The one (penicillin V) is stable in aqueous solution and acid milieu, the other (penicillin G) is instable—whether in acid form or as Na or K salt. The penicillins take effect by restraining the D-Alanin-transpeptidasis on the outer wall of the multiplying bacteria. The spectrum of effect is determined on the one hand by the amount of mucopeptides in the bacterial wall and on the other by the presence or absence of lipoproteins which protect these mucopeptides. The mycoplasmas without walls are resistant. Penicillin G is one of the most active of the antibiotics, with an MIC between 0.001 and 0.5 u/ml for the sensitive bacilli. Various resistance mechanisms are known, both in vitro (beta-lactamasis, L-forms, tolerant bacilli) and in vivo (persisters, the production of penicillinasis by apathogenous bacilli in a mixed flora).

The very slow distribution of the penicillin works on the principle of non-ionic diffusion, in which the level in the acid compartments of the body (milk) is below that of the serum concentration. Penethamate, basis of pKa = 8.5, hydrolysed in the serum and especially at the place of effect, allows a higher concentration in the milk than in the blood.

The protein binding of penicillin G is medium, the elimination, mainly tubular, is very quick ($t_{1/2} = \frac{1}{2}$ to 1 h). When applied intramammarily, penicillin diffuses very badly in the inflamed tissue, and in this it loses part of its superiority over other antibiotics.

Side effects are unimportant in veterinary medicine. Penicillin is the antibiotic with the broadest therapeutic spectrum, from 5000 u/kg to 250 000 u/kg per diem. This advantage must be made use of, but this is impossible when the combination with the aminoglycosides is stable.

In veterinary medicine the most suitable preparations are the Na and K salts of penicillin G, applied as short-time perfusions or as subcutaneous injections (in acute or peracute disease situations), also procaine-penicillin intramuscular (or subcutaneous, if it is necessary to avoid residue in the meat), and finally penethamate for parenteral treatment of mastitis caused by sensitive bacilli which are difficult to reach by intramammary application.

We do not advise the parenteral application of benzathine penicillin, particularly when combined with an aminoglycoside, because the achievable level is insufficient and the residues persist for a very long time.

There are no advantages in treating domestic animals with penicillin V.

The combination of penicillin with sulfonamides can prove useful, as the active serum level of the penicillin is increased and there is the possibility of a synergism. It must however be remembered that procaine is antagonistic to sulfonamides.

Bibliographie

[1] Allen W. E.: Plasma concentrations of sodium benzylpenicillin after intrauterine infusion in pony mares. *Equine Vet. J.* 10, 171–173 (1978). – [2] Allen W. E. et Clarke A. R.: Absorption of sodium benzylpenicillin from the equine uterus after local lugol's iodine treatment compared with absorption after intramuscular injection. *Equine vet. J.* 10, 174–175 (1978). – [3] Auckenthaler R.: Grundprinzipien der Antibiotikatherapie. *Revue Suisse de Médecine PRAXIS* 66, 754–759 (1977). –

- [4] *Ayliffe T.R. et Noakes D.E.*: Intrauterine absorption of sodium benzylpenicillin in the cow. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1, 267–271 (1978). – [5] *Bader H.*: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Edition Medizin, Weinheim; Deerfield Beach, Florida; Basel (1982). – [6] *Bergsjoe T.*: A comparison of serum concentrations of penicillin after intramuscular injection and subcutaneous and deep injection into the dewlap in cattle. *Acta Vet. Scand.* 17, 495–500 (1976). – [7] *Bulling E.*: Über die Wirkung einiger Antibiotika auf *Corynebacterium pyogenes*. *Berliner u. Münch. Tierärztl. Wschr.* 67, 381–384 (1954). – [8] *Dürr A., Frutiger Ch., Lior D., Pilloud M., Schlatter T., Tschudi F. et Schatzmann H.J.*: Die Bedeutung der Pharmakokinetik für die Dosierung in der Chemotherapie. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 122, 307–322 (1980). – [9] *Dutta G.N. et Devriese L.A.*: Susceptibility of *Clostridium perfringens* of animal origin to fifteen antimicrobial agents. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 3, 227–236 (1980). – [10] *Gasparini G.*: Sulla sensibilita in vitro dello Strept. agalactiae a diversi antibiotici. *Arch. veter. Ital.* 5, 507–511 (1954). – [11] *Glaser U.*: Arzneimittelwechselwirkungen mit antimikrobiellen Substanzen. *Deutsche Tierärztl. Wschr.* 86, 274–280 (1979). – [12] *Goodman Gilman A., Goodman L.S. et Gilman A.*: The Pharmacological Basis of Therapeutics 6th ed. Macmillan Publishing C. New York (1980). – [13] *Lang E.*: Antibiothérapie, un guide pratique, édité par Sandoz SA, département pharmaceutique Division Suisse Bâle (1973). – [14] *Linzenmeier G. et Seeliger H.*: Die in vitro-Empfindlichkeit von *Listeria monocytogenes* gegen Sulfonamide und Antibiotica. *Zbl. Bakt I* 160, 548–558 (1954). – [15] *Mercer H.D., Rollins L.D., Garth M.A. et Carter G.G.*: A residue Study and comparison of Penicillin and Dihydrostreptomycin concentrations after intramuscular and subcutaneous administration in cattle. *JAVMA* 158, (776–779 (1971). – [16] *Mombelli G.*: Antibiotikakombinationen. *Revue Suisse de médecine PRAXIS* 70, 458–463 (1981). – [17] *Müller R. et Berchtold M.*: Glukose-Lösung zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei akuten Mastitiden des Rindes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 123, 121–127 (1981). – [18] *Neuman M.*: Antibiotika Kompendium. Verlag Hans Huber Bern, Stuttgart, Wien (1981). – [19] *Nouws J.F.M. et Ziv G.*: Tissue distribution and residues of benzylpenicillin and aminoglycoside antibiotics in emergency-slaughtered ruminants. *Tijdschr. Diergeneesk.* 103, 140–151 (1978). – [20] *Nouws J.F.M. et Ziv G.*: A kinetic Study of beta-lactam antibiotic residues in normal dairy cows. *Zbl. Vet. Med. A* 25, 312–326 (1978). – [21] *Penseyres J.-H.*: Empfindlichkeit und Resistenz verschiedener bakterieller Erregerspezies tierischer Herkunft gegenüber verschiedenen antimikrobiellen Substanzen. Thèse Bern (1980). – [22] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapiques—de la recherche à la pratique VI: quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des aminoglucosides. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 125, 301–315 (1983). – [23] *Powers T.E. et Garg R.C.*: Pharmacotherapeutics of newer penicillins and cephalosporins. *JAVMA* 176, 1054–1060 (1980). – [24] *Rosset A., Schlupe J. et Knüsel F.*: A quantitative in vitro Evaluation of the combined action of benzylpenicillin and dihydrostreptomycin on staphylococci isolated from the bovine udder with special regard to synergistic activities. *Zbl. Vet. Med. B* 24, 35–52 (1977). – [25] *Ruckebusch Y.*: Incompatibilités médicamenteuses dans le Dictionnaire des médicaments vétérinaires. Edition Le Point vétérinaire (1979). – [26] *Schatzmann H.J.*: Veterinärpharmakologie. Ein Text zum Gebrauch bei Vorlesungen. Veterinärpharmakologisches Institut der Universität Bern (1977). – [27] *Schipper I.A., Peng H.-M. et Vincent M.C.*: Organ tissue concentration of benzylpenicillins in cattle. *Vet. Med./Small animal Clin.* 73, 334–336 (1978). – [28] *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. Tierheilk.* 123, 443–453 (1981). – [29] *Schifferli D., Wanner M. et Nicolet J.*: Distribution tissulaire de la pénicilline, de l'oxytétracycline et de la spiramycine chez le veau au cours d'une antibiothérapie courante. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 123, 507–514 (1981). – [30] *Schlupe J. et Heim H.*: Ausscheidung in der Milch von Cefacetril und Penicillin G nach intramamärer Applikation zu verschiedenen Zeitpunkten. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 122, 39–43 (1980). – [31] *Schoenaers F. et Kaeckenbeeck A.*: Sensibilité in vitro du *C. pyogène* aux antibiotiques. *Ann. de méd. vét.* 99, 532–539 (1955). – [32] *Simon C. et Stille W.*: Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis. 5. Aufl. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart/New York (1982). – [33] *Ziv G. et Sulman F.G.*: Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2, 206–213 (1972). – [34] *Ziv G., Shani J. et Sulman F.G.*: Pharmacokinetic evaluation of penicillin and cephalosporin derivatives in serum and milk of lactating cows and ewes. *Am. J. Vet. Res.* 34, 1561–1565 (1973). – [35] *Ziv G. et Sulman F.G.*: Effects of diethylstilbestrol on the permeability of the bovine

mammary gland to antibiotics. *Zschr. Tierphysiologie, Tierernährung und Futtermittelkunde* 33, 48–55 (1974). – [36] *Ziv G. et Sulman F. G.*: Effects of Probenecid on distribution, elimination and passage into milk of benzylpenicillin, ampicillin and cloxacillin. *Arch. internationales de pharmacodynamie et de thérapie* 207, 373–382 (1974). – [37] *Ziv G. et Sulman F. G.*: Absorption of antibiotics by the bovine udder. *J. dairy science* 58, 1637–1644 (1975). – [38] *Ziv G.*: Distribution of several labelled antibacterial agents in the udder as measured by contact autoradiographic methods. *Ref. Vet.* 35, 32–33 (1978). – [39] *Ziv G.*: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy I: Parenteral treatment. *Vet. Med./Small Anim. Clin.* 75, 277–290 (1980). – [40] *Ziv G.*: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy II: Practical and therapeutic applications. *Vet. Med./Small Anim. Clin.* 75, 469–474 (1980). – [41] *Ziv G.*: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy III: Intramammary treatment. *Vet. Med./Small Anim. Clin.* 75, 657–670 (1980).

Remerciements

Nous remercions le Professeur H.-J. Schatzmann et le confrère J.-H. Penseyres ainsi que les Maisons Stricker AG et Biokema SA qui nous ont permis d'obtenir la documentation nécessaire à ce travail.

Régistration du manuscrit: 7 mars 1983

REFERATE

Tätigkeitsbericht 1982 des Bundesgesundheitsamtes in Berlin

Wie jedes Jahr veröffentlicht das Bundesdeutsche Gesundheitsamt seinen Tätigkeitsbericht in der traditionellen Form auf 273 Seiten A4. Unsere Leser wird – neben vielen andern – vor allem auch der Abschnitt über das Institut für Veterinärmedizin (Seiten 207–218) unter der Leitung von Prof. Dr. med. vet. D. Grossklaus interessieren. Der nachfolgende Bericht über das Institut für Arzneimittel, das einigermaßen unserer IKS entspricht, und das zugehörige Organigramm sowie das Bild des Institutsneubaus (8700 m² Nutzfläche mit Platz für ca. 300 Mitarbeiter, Herstellungskosten ca. DM 47 000 000.—) lassen erahnen, dass in der Bundesrepublik derartige Institutionen den Vergleichssatz 1:10 eher zu übersteigen tendieren. Dies ist auch nicht verwunderlich in Anbetracht des erstaunlichen gesetzgeberischen Outputs (vergleiche die Buchbesprechungen aus dem Verlag Schulz, Percha in diesem Archiv), auf den hin wohl auch B gesagt werden muss. *R. F., Bern*

Die Schweizer Chemie in Zahlen, Ausgabe 1983

Die Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie gibt wie jedes Jahr kleine Broschüren in deutscher, französischer und englischer Sprache heraus, welche auf zwölf Seiten mit Tabellen und Graphiken einen interessanten und sehr nützlichen Überblick über Umfang, Leistungen und Verteilung der chemischen Industrie in der Schweiz geben. Ausserdem wird auch ihre Stellung im Rahmen der nationalen Ökonomie und ihre weltweite Verflechtung dargestellt.

Der Broschüre beigelegt ist in deutscher und französischer Sprache das Referat, welches Prof. Dr. H. Grünewald, Präsident des Verbandes der chemischen Industrie der Bundesrepublik und Vorstandsvorsitzender der Bayer AG, Leverkusen anlässlich der 101. ordentlichen Generalversammlung der SGCI am 17. Juni 1983 in Zürich gehalten hat: «Die chemische Industrie im Brennpunkt der öffentlichen Meinung». Seine bei der heutigen «anti-Welle» sehr bedenkenswerten Ausführungen bezeichnen als Ziel: Mehr Sympathie für die Chemie. *R. F., Bern*