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: 126 (1984)

Artikel: Quelques remarques destinées aux particiens sur les particularités des

pénicillines semi-synthétiques et de quelques autres béta-lactames

découverts récemment

Autor: Pilloud, M.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-587910

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: 10.12.2025

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

Antibiotiques et chimiothérapiques – De la recherche à la pratique

IX: Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des pénicillines semi-synthétiques et de quelques autres béta-lactames découverts récemment

par M. Pilloud1

Après avoir présenté les pénicillines naturelles dans le 8° article de cette série [26], nous présentons maintenant les pénicillines semi-synthétiques ainsi que quelques autres béta-lactames découverts récemment. Les céphalosporines feront l'objet d'un prochain article. Dans ce travail, nous nous attacherons plus spécialement aux aminopénicillines et aux pénicillines résistant aux béta-lactamases des staphylocoques, antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire, les autres béta-lactames étant présentés plus brièvement.

I. Aminopénicillines

Chimie et biochimie

Particularités chimiques: [23, 31, 35] Le groupe des aminopénicillines est composé de l'ampicilline et ses esters, de l'amoxycilline, de l'épicilline et de la cyclacilline. Les uréidopénicillines qui seront présentées séparément, sont des proches parents des aminopénicillines. Quant à leur structure moléculaire, l'ampicilline et l'amoxycilline (les 2 représentants de ce groupe utilisés couramment en médecine vétérinaire) diffèrent très peu de la pénicilline G. L'ampicilline (α-aminopénicilline G) possède un groupe NH₂ en position α, l'amoxycilline (α-amino-para-hydroxy-pénicilline G) a encore, en plus du groupe NH₂, un groupe OH fixé à l'anneau benzénique en position para. L'épicilline et la cyclacilline, autres analogues de l'ampicilline, possèdent un anneau différent de l'anneau benzénique comprenant respectivement 2 doubles liaisons seulement et aucune double liaison, le reste de la molécule étant semblable à celui de l'ampicilline.

La présence du groupe NH₂ confère à ces antibiotiques un caractère amphotère. En effet ils possèdent un radical acide avec un pKa de 2,7 (groupe COO⁻ de chaque pénicilline) et un radical basique avec un pKa de 7,2 dû à ce groupe NH₂. La dissociation des aminopénicillines est de beaucoup inférieure à celle de la pénicilline G. Au pH 7,4, 0,35% de l'ampicilline se trouve dans un état non dissocié, alors qu'au même pH, 0,002% seulement de la pénicilline G (environ 200 fois moins) est non dissociée. La différence de diffusion et de spectre d'action de l'ampicilline et de la pénicilline G sont dus à cette différence de dissociation.

Les aminopénicillines sont extrêmement peu stables en solution. L'ampicilline est présentée sous forme d'anhydre, de sel sodique (instable), de trihydrate (peu soluble

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

et stable) ou d'esters (pivampicilline, bacampicilline, talampicilline) qui doivent être hydrolysés in vivo pour avoir une action anti-infectieuse. L'amoxycilline existe sous forme de sel sodique ou de trihydrate.

Incompatibilités physico-chimiques: [10, 11, 16, 31] A cause de leur grande instabilité, les aminopénicillines ne peuvent être mélangées à aucune autre substance, si œ n'est aux solutions salines. Les aminopénicillines ne devraient même pas être mélangées aux solutions de glucose. Les solutions dans l'eau distillée sont à utiliser dans l'heure.

Bactériologie

Mode d'action: [31] Le mode d'action des aminopénicillines est le même que celui de la pénicilline G (cf. 26 et bibliographie correspondante). Il nous faut simplement mentionner que l'amoxycilline a une action in vitro légèrement plus rapide que l'ampicilline sur certains germes gram—. Le pH optimum est de 5,5 à 6 [16].

Spectre d'action: [31] Par rapport à la pénicilline G, le spectre d'action des aminopénicillines est élargi vers les entérocoques et certains germes gram — (salmonelles, colibacilles, hémophilus) à cause de la meilleure diffusion de ces antibiotiques à travers les lipoprotéines. Les aminopénicillines sont sensibles aux pénicillinases des staphylocoques et des germes gram — (voir Résistances). Les pseudomonas, proteus (autres que mirabilis), klebsielles, enterobacter, citrobacter, yersinia, serratia et bacteroïdes sont naturellement résistants.

Concentrations minimales inhibitrices: [7, 17, 23, 25, 30, 31, 39] Les aminopénicillines sont moins efficaces que la pénicilline G. Les CMI des germes gram + sont en général supérieures à 0,1 mg/l, mais celles des germes gram - varient de 1 à 5 mg/l, par exemple, les CMI des salmonelles sont comprises entre 0,5 et 4 mg/l, celles des colibacilles entre 1 et 8 mg/l et celles des entérocoques voisines de 2 mg/l.

Résistances: [15, 17, 23, 25, 28, 31] Les résistances chromosomales se développent très lentement, comme pour la pénicilline G, et apparaissent rarement en cours de thérapie. La sécrétion de pénicillinase des staphylocoques est déterminée de manière chromosomale. Par contre la sécrétion de béta-lactamases chez les colibacilles, les proteus mirabilis, neisseria gonorrhoeae, etc., peut être chromosomale ou surtout transmise par plasmides. Les résistances à l'ampicilline sont devenues rapidement très nombreuses. En médecine humaine, il faut compter que 20 à 50% des colibacilles sont résistants, en médecine vétérinaire, on atteint le chiffre de 66% chez les veaux.

Interactions: [20, 22, 23, 31] Les règles énoncées pour la pénicilline G restent valables (cf. 26). Nous mentionnons donc seulement une nouvelle association intéressante: il s'agit de la combinaison d'amoxycilline et d'acide clavulanique que l'on trouve dans l'Augmentin[®]. L'acide clavulanique protège l'amoxycilline d'un grand nombre de pénicillinases (voir plus bas le chapitre consacré à l'acide clavulanique).

Pharmacocinétique

Diffusion dans l'organisme: [4, 23, 31, 35, 36, 38, 39, 40, 41] La diffusion dans l'organisme de l'ampicilline est meilleure et plus rapide que celle de la pénicilline G. Le

décalage entre le maximum des taux sériques et celui des taux lactés est de 1½ heure, l'apparition dans le lait se faisant déjà moins de ½ heure après une injection intramusculaire. A l'état d'équilibre, les taux d'ampicilline (substance libre) dans le lait normal sont de 25 à 30% des taux sériques, suivant le principe de diffusion non-ionique. La diffusion dans le liquide céphalo-rachidien, quoique très faible, permet cependant, en cas d'inflammation (meilleure diffusion) d'obtenir des taux suffisant à une thérapie.

Les volumes de distribution apparents $(Vd\beta)$ sont comme pour la pénicilline G très différents des volumes calculés par le système à 2 compartiments, puisque pour l'ampicilline chez les ruminants adultes, ils diffèrent dans un rapport supérieur à 3/2, $Vd\beta$ valant environ 1,45 l/kg et Vd (= V tissus + V plasma) 0,9 l/kg. Chez les veaux nouveaux-nés le volume de distribution (Vd) est de 0,2 l/kg, et chez les chiens de 0,3 l/kg. Chez les porcs, le volume de distribution semble être supérieur à 3 l/kg (7,18) et chez les chevaux, voisin de 1,5 l/kg [9].

Liaison aux protéines: [9, 18, 23, 27, 31, 34] La liaison proténique des aminopénicillines est relativement faible puisqu'elle n'excède pas 20%. La liaison de l'ampicilline aux protéines sériques chez les chevaux est même inférieure à 10%.

Elimination: [4, 9, 18, 27, 31, 35, 36] Le principe des aminopénicillines est semblable à celui de la pénicilline G. Les demi-vies sont cependant 1,5 fois plus longues, soit environ 1,2 à 1,5 heure chez les animaux de rente, 1 heure chez les chats et les humains et ¾ heure chez les chiens.

Résidus: [24] Les préparations de trihydrates d'ampicilline et d'amoxycilline maintiennent, chez les ruminants, des résidus dans la musculature pendant des temps 2 fois plus longs que la pénicilline G procaine.

Dosage et administrations

Perfusions continues: Bien qu'un tel mode d'administration soit pratiquement irréalisable puisque, à cause de l'instabilité de l'ampicilline, il faudrait renouveler la solution toutes les heures, nous avons calculé des doses qui n'auront que la valeur théorique d'un dosage minimum idéal. Pour maintenir une concentration sérique libre d'ampicilline de 5 mg/l (sensibilité des colibacilles), les doses journalières seraient approximativement de 20 mg/kg chez les veaux nouveaux-nés, de 40 mg/kg chez les chiens, de 80 mg/kg chez les chevaux, de 100 mg/kg chez les ruminants adultes et plus de 200 mg/kg chez les porcs.

Injections intraveineuses intermittentes: Lors d'injections intraveineuses intermittentes de Na-ampicilline, les doses ci-dessus maintiennent des taux sériques libres de 5 mg/l pendant 5,5 heures chez les chevaux et les veaux nouveaux-nés, de 4,4 heures chez les ruminants adultes et de 3,5 heures chez les chiens.

Injections intramusculaires: [5, 8, 14, 19, 24, 30, 39, 40] Les injections intramusculaires d'ampicilline et d'amoxycilline sodiques ont un faible effet dépôt qui permet de maintenir pendant 2 heures chez les bovins et environ 3 heures chez les chevaux des taux sériques de 5 mg/l avec des doses de 10 et 11 mg/kg seulement, les concentra-

tions maxima étant de 6 et 9 mg/l. Avec les mêmes doses de trihydrate d'ampicilline chez les chevaux, les taux maxima, obtenus 4 heures après l'injection, sont à peine supérieurs à 1 mg/l. L'effet dépôt des trihydrates est très marqué, puisque chez les bovins, la demi-vie apparente de l'ampicilline est de 12 heures et les taux maxima, obtenus 1 à 4 heures après l'injection restent inférieurs à 2 mg/l au dosage de 10 mg/kg. Il faut mentionner ici l'importance capitale du lieu d'injection. En effet, si les injections sont poussées dans la nuque, les taux obtenus sont 2 fois plus élevés que si les injections sont faites dans la cuisse.

Application orale: [6, 13, 23, 31, 33, 38] Seuls les trihydrates d'ampicilline et d'amoxycilline, ainsi que les esters d'ampicilline se prêtent à l'application orale. Alors que 15 à 30% seulement de la dose d'ampicilline est résorbée, l'amoxycilline est résorbée dans des proportions 3 fois plus élevées. Certains esters de l'ampicilline, tels la bacampicilline ou la talampicilline sont aussi très bien résorbés. Etant inactifs, ils doivent être hydrolysés in vivo pour libérer l'ampicilline qui alors a ses propriétés propres.

L'administration simultanée de nourriture diminue plus ou moins fortement se lon l'espèce animale la résorption de l'ampicilline, mais n'a que peu ou pas d'influence sur la résorption des esters et sur celle de l'amoxycilline.

Si par application orale d'ampicilline, il est difficile d'obtenir des concentrations sériques suffisantes pour un traitement systémique, des taux très élevés sont maintenus dans l'intestin et ses parois avec de très faibles doses (1,5 mg/kg) d'ampicilline déjà.

Application intramammaire: [37, 42] Lors d'applications intramammaires, les sels sodiques d'ampicilline et surtout d'amoxycilline sont, après le pénéthamate, les pénicillines les plus rapidement absorbées. Pour l'ampicilline et l'amoxycilline respectivement, les demi-vies sont environ 0,7 et 0,5 fois celle de l'urée ou 3,5 et 2,5 fois celle du chloramphénicol.

Effets secondaires

Allergies et intoxications: Les mêmes effets secondaires que ceux de la pénicilline G peuvent se produire avec les aminopénicillines. Chez les humains, il existe en plus une manifestation cutanée (exanthèmes maculeux) relativement fréquente qui semble avoir une origine toxique dépendant de la dose plutôt qu'allergique [16, 21, 31].

Dysentéries: A cause de sa faible résorption et de son action beaucoup plus forte sur les germes gram + que sur les germes gram -, l'ampicilline modifie fortement la flore intestinale, d'où des effets secondaires semblables à ceux des tétracyclines classiques ou des lincosanides, et qui peuvent évoluer en entérocolite pseudomembraneuse chronique. Comme les tétracyclines modernes qui sont mieux résorbées, l'amoxycilline et les esters de l'ampicilline sont beaucoup moins dangereux de ce point de vue [16, 31]. Nous rappellerons aussi l'effet désastreux du déséquilibre de la flore intestinale dû à l'ampicilline chez les lapins (expérience personnelle en pratique, répétée et prouvée en laboratoire) [29].

Conclusions pour la pratique

Résumé des particularités principales: Les aminopénicillines sont des substances amphotères, instables en solution. Etant moins fortement dissociées que le pénicilline G, elles passent mieux à travers les lipoprotéines, d'où un spectre élargi et une meilleure diffusion dans les tissus. Les aminopénicillines sont sensibles aux pénicillinases des staphylocoques et des germes gram—. Elles sont moins active que la pénicilline G envers les germes gram— à l'exception des entérocoques. Les résistances transmises par plasmides sont très nombreuses parmi les germes gram—.

Malgré une meilleure diffusion que celle de la pénicilline G, une liaison protéinique beaucoup plus faible et une élimination 1,5 fois plus lente, les dosages des aminopénicillines devront être très élevé si l'on veut maintenir, même pendant quelques heures seulement, des concentrations tissulaires égales ou supérieures aux CMI des germes gram—. Par contre par voie orale, un effet local dans l'intestin est obtenu avec de très faibles doses d'ampicilline, qui est résorbée à moins de 30%.

Les effets secondaires des aminopénicillines sont semblables à ceux de la pénicilline G. Il peut se produire en plus, chez les humains, un exanthème d'origine probablement toxique avec l'ampicilline. L'ampicilline provoque une modification grave de la flore intestinale à cause de sa faible résorption et de son action beaucoup plus forte envers les germes gram + qu'envers les germes gram -. Cette détérioration peut être mortelle chez les rongeurs et en particulier chez les lapins.

Conséquences pour le praticien: Malgré leur spectre plus large, les indications des aminopénicillines seront beaucoup plus limitées que celles de la pénicilline G. Ces antibiotiques ne conviennent plus aux infections dues à des germes inconnus ou à une flore mixte [28, 31]. Les germes sensibles à la pénicilline G ne seront en aucun cas traités avec une aminopénicilline. Dans les cas d'infections urinaires chez les chiens, la pénicilline G, même donnée per os, se montre aussi efficace que l'ampicilline contre des germes tels que les colibacilles [17].

En médecine vétérinaire, un emploi abusif de ces antibiotiques, ainsi qu'un dosage aberrant ont rapidement et considérablement restreint le champ d'action des aminopénicillines, ce qui aurait pu être évité en partie si leur introduction sur le marché vétérinaire avait été faite avec plus de recul. En médecine humaine, en effet, à cause d'un emploi fréquent de ces antibiotiques, les résistances sont devenues très nombreuses, et les aminopénicillines ne conviennent plus au traitement des infections graves sans l'association avec un autre antibiotique [28]. Actuellement le nombre des résistances en médecine vétérinaire est comparable ou même supérieur chez certaines espèces à celui de la médecine humaine.

Lors d'emploi oral, les indications de l'ampicilline seront limitées aux infections intestinales locales dues à des germes sensibles, telle les salmonelles. (En médecine humaine, l'ampicilline convient au traitement des excréteurs de salmonelles, mais pas à la thérapie du typhus, contrairement à l'amoxycilline [31].) Seuls les esters d'ampicilline et l'amoxycilline se prêtent à une thérapie systémique par voie orale. Par contre, l'amoxycilline n'offre pas d'avantage sur l'ampicilline lors d'application pa-

rentérale, si ce n'est une action légèrement plus rapide sur certains germes gram-(prouvée in vitro seulement).

Dans les cas d'infections dues à des germes peu sensibles (colibacilles), seules des doses élevées (20 à 200 mg/kg selon les espèces) d'ampicilline sodique, injectée par voie intramusculaire, permettent de maintenir des taux convenables pendant un temps suffisant. Les trihydrates d'ampicilline ou d'amoxycilline ne sont alors pas indiqués. Contre les infections dues à des germes plus sensibles (pasteurelles, salmonelles), les trihydrates pourront être utilisés, à des doses de 20 à 25 mg/kg au moins chez les veaux, les injections devant obligatoirement être poussées dans la musculature du cou. A cause de l'irritation locale due aux suspensions d'ampicilline, les volumes ne pourront pas être augmentés ad libitum (nous conseillons de ne pas dépasser 10 ml par point d'injection), et les injections ne pourront pas être répétées indéfiniment. Rappelons que le dosage de l'ampicilline en médecine humaine est de 50 à 400 mg/kg selon le type de l'infection.

Si le prix élevé des aminopénicillines, lors de dosage correct, est une raison de limiter leur emploi chez les animaux de rente, par contre, leur faible toxicité, même à fortes doses, devrait encourager leur usage chez les animaux de compagnie. D'autre part, chez ces derniers, l'emploi d'une combinaison d'amoxycilline et d'acide clavulanique, relativement onéreuse, est possible, d'où l'augmentation du nombre des indications de ces antibiotiques et la diminution des risques de sélection de germes résistants.

II. Carboxypénicillines et sulfoxypénicillines

Résumé de leurs particularités: [12, 22, 23, 31] Le groupe des carboxypénicillines est formé de la carbénicilline et ses esters (carindacilline et carfécilline) et de la ticarcilline. Ces pénicillines ont un groupe COONa au lieu du groupe NH₂ des aminopénicillines. Ce sont les pénicillines les moins actives envers les germes gram +, les CMI de la carbénicilline pour les staphylocoques ne produisant pas de pénicillinase sont supérieures à 1 mg/l. Les carboxypénicillines sont inactivées par la pénicillinase des staphylocoques; par contre, ces pénicillines sont actives contre les pseudomonas et les proteus indole-positifs. Il existe pourtant de nombreuses souches résistantes. Les CMI pour ces germes sont cependant voisines de 50 mg/l pour la carbénicilline, la ticarcilline étant 2 à 3 fois plus active.

La carindacilline et la carfécilline, esters de la carbénicilline qui sont donnés par voie orale (la carbénicilline ne pouvant être administrée que par voie parentérale) ne permettent d'obtenir des taux suffisants que pour le traitement des voies urinaires.

Le dosage par voie parentérale de la carbénicilline, en médecine humaine, est de 30 g par jour pour les adultes. Le prix journalier d'un tel traitement est supérieur à 500 francs. Cet antibiotique qui est maintenant dépassé en médecine humaine, ne présente aucun intérêt pour la médecine vétérinaire.

Les sulfoxypénicillines, qui possèdent un groupe SO₃Na, sont des pénicillines qui ont aussi une action sur les pseudomonas aeruginosa.

III. Uréidopénicillines (Acylaminopénicillines)

Résumé de leurs particularités: [12, 22, 23, 31] Les uréidopénicillines sont dérivées des aminopénicillines. Une chaîne supplémentaire est substituée au groupe NH₂ des aminopénicillines. Ces pénicillines présentent simultanément les avantages des carbo-xypénicillines (action sur les pseudomonas et proteus) et des aminopénicillines (CMI en général inférieures à celles des carboxypénicillines).

Les 4 pénicillines de ce groupe sont l'azlocilline, la mezlocilline, l'apalcilline et la pipéracilline. Cette dernière est la plus active (CMI pour les pseudomonas environ 4 mg/l). Alors que l'azlocilline est plus active envers les pseudomonas (CMI = 8 mg/l) que la mezlocilline (CMI = 32 mg/l), cette dernière est plus efficace contre les entérobactériacées.

Les résistances sont partiellement croisées entre les diverses uréidopénicillines ou entre l'ampicilline et les uréidopénicillines. Il existe une résistance croisée complète avec la pénicilline G chez les staphylocoques et avec l'ampicilline chez les hémophilus influenzae. Ces pénicillines ne sont pas résorbées lors d'administration orale. Chez les humains, les demi-vies sont voisines d'une heure et la liaison aux protéines est de 20 à 30%, sauf pour l'apalcilline où elle est de 96%. 60% de la dose réapparaissent dans l'urine (20% seulement pour l'apalcilline). Ces pénicillines sont partiellement métabolisées dans l'organisme. Les concentrations biliaires sont aussi relativement élevées. La diffusion tissulaire de ces antibiotiques est bonne.

Le dosage journalier des acylaminopénicillines en médecine humaine, est de 4 à 12 g pour la pipéracilline, et 15 à 20 g pour l'azlocilline et la mezlocilline, en 3 perfusions de courte durée (30 à 60 minutes). Le prix pour 10 g de ces pénicillines est compris entre 120 et 200 francs. Les uréidopénicillines seront aussi laissées à la médecine humaine.

IV. Pénicillines orales

Résumé de leurs particularités: [23, 31] La propicilline et la phénethicilline sont des pénicillines orales semi-synthétiques dérivées de la pénicilline V. L'azidocilline est un analogue de la pénicilline G, stable en milieu acide, et qui peut être donné par voie orale ou parentérale.

Le spectre d'action de ces pénicillines est semblable à celui de la pénicilline V. L'azidocilline a en plus une action semblable à celle de l'ampicilline sur les hémophilus influenzae, bordetella partussis et les entérocoques.

L'intensité d'action de la propicilline et de la phénethicilline est 2 à 4 fois plus faible que celle de la pénicilline V.

Malgré quelques petites différences, la pharmacocinétique de ces pénicillines est comparable à celle de la pénicilline V. Les indications aussi sont semblables et ces pénicillines orales ne sont pas non plus utilisables en médecine vétérinaire [cf. 26].

V. Pénicillines résistant aux pénicillinases des staphylocoques

Chimie et biochimie

Particularités chimiques: [23, 31] Cette catégorie de pénicillines, appelée parfois groupe de la méthicilline, se compose de la méthicilline, de la quinacilline, de la naf-

cilline, de l'ancilline, de la pyrazocilline et du groupe des isoxazolyl-pénicillines. Seules la nafcilline et les isoxazolyl-pénicillines sont utilisées en médecine vétérinaire.

La structure chimique de l'extrêmité de la chaîne latérale de ces pénicillines est représentée ci-dessous:

nafcilline isoxazolyl-pénicillines

Incompatibilités physico-chimiques: [12, 23, 31] La méthicilline est instable en milieu acide, la nafcilline est partiellement stable seulement. Ces pénicillines ne peuvent pas être données par voie orale. La cloxacilline et l'oxacilline ne sont pas non plus entièrement stable. Les autres incompatibilités sont semblables à celles de la pénicilline G [cf. 26].

Interactions avec d'autres médicaments: [11] Alors que la plupart des pénicillines sont libérées de leur liaison protéinique par les sulfamidés, la nafcilline libère les sulfamidés.

Bactériologie

Mode d'action: [16] Le mode d'action de ces pénicillines est semblable à celui de la pénicilline G. Le pH optimum se situe aux environ de 6 à 6,5.

Spectre d'action: [12, 23, 31] Le spectre d'action des pénicillines résistant aux pénicillinases des staphylocoques est limité aux germes gram +. Ces pénicillines sont sans action sur les germes gram -. Elles peuvent être détruites par les béta-lactamases de ces derniers. Elles ne sont stables qu'envers les pénicillinases des staphylocoques.

Concentrations minimales inhibitrices: [7, 23, 25, 31] Les pénicillines du groupe de la méthicilline sont en général 10 fois moins actives que la pénicilline G envers les germes gram +. Les staphylocoques produisant de la pénicillinase sont inhibés par 0,05 à 0,8 mg/l de dicloxacilline, 0,06 à 2 mg/l de nafcilline, 0,1 à 3 mg/l de cloxacilline et 0,4 à 6 mg/l d'oxacilline.

Résistances: [23, 25, 31] Il existe rarement des staphylocoques résistant aux pénicillines de ce groupe. Les résistances ne se développent jamais au cours d'une thérapie; elles sont basées sur une modification de la paroi de ces bactéries. Ces résistances sont croisées entre toutes les pénicillines et avec presque toutes les céphalosporines. Ces germes sont souvent résistants aux aminoglucosides, tétracyclines, à l'érythromycine et à la clindamycine.

Interaction avec d'autres anti-infectieux: [23, 31] Les pénicillines résistant aux pénicillinases des staphylocoques sont capables de protéger partiellement la pénicilline G et les aminopénicillines par un effet compétitif sur l'enzyme.

Pharmacocinétique

Diffusion dans l'organisme: [31, 32, 35, 36] La diffusion dans l'organisme des pénicillines du groupe de la méthicilline est comparable à celle des autres pénicillines. Le volume de distribution (Vd = V tissus + V plasma) de la cloxacilline chez les ruminants est de 0,4 l/kg (Vd β = 0,7 l/kg). La diffusion dans le lait se fait selon le principe de diffusion non-ionique, mais relativement lentement puisque l'apparition dans le lait a lieu 1,5 heure après l'administration intraveineuse. Les concentrations synoviales et péritonéales sont semblables aux concentrations libres dans le sérum. Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont inférieures à 10% des concentrations sériques.

Liaisons aux protéines: [4, 23, 27, 31, 34, 42] Les liaisons aux protéines sériques et des sécrétions lactées en période de tarissement de la cloxacilline sont voisines de 70 et 80%; celle aux tissus mammaires est inférieure à 25%. Chez les humains, la méthicilline est liée à 40% seulement aux protéines sériques, l'oxacilline à 93%, la flucloxacilline à 95%, la dicloxacilline à 97% et la nafcilline à 84% à 90%. Chez les chiens, la liaison protéinique de l'oxacilline est de 70%, celle de la nafcilline 84% et celle de la méthicilline 34%. Chez les chevaux, la liaison de la cloxacilline est de 70%.

Elimination: [7, 12, 31, 35, 36] L'élimination des isoxazolyl-pénicillines et de la nafcilline se fait en partie par l'urine et en partie par la bile. Ces pénicillines apparaissent dans l'urine à raison de 65% pour la dicloxacilline, 35% pour la flucloxacilline, 25% pour l'oxacilline chez les humains et sont en partie métabolisées. Seulement 10% de la nafcilline apparaissent dans l'urine. Les concentrations biliaires de cet antibiotique sont supérieures aux concentrations sériques. Chez les humains, la demi-vie de l'oxacilline est inférieure à ½ heure, celles des autres pénicillines de ce groupe sont voisines de ¾ heure. Chez les ruminants, la demi-vie (t½β) de la cloxacilline est de 1,2 heure; chez les porcs, la demi-vie de l'oxacilline est comparable à celle de l'ampicilline.

Dosage et administrations

Administrations parentérales et orale: [7, 12, 16, 23, 31, 32] En Suisse, il n'existe aucune préparation pour la médecine vétérinaire de pénicilline résistant aux pénicillinases des staphylocoques, destinée à un usage parentéral ou oral. En Allemagne, il existe une préparation combinée d'ampicilline et d'oxacilline à usage parentéral.

A cause de la très forte réaction locale provoquée par la dicloxacilline, qui a conduit à des gangrènes avec nécessité d'amputation chez les humains, cet antibiotique ne se prête pas à l'administration parentérale.

La résorption intestinale de l'oxacilline et de la nafcilline qui sont partiellement dégradées dans l'estomac, est assez irrégulière. On préfèrera la flucloxacilline ou la dicloxacilline pour cet emploi.

En médecine humaine, le dosage journalier de la flucloxacilline est de 1 à 2 g et celui des autres pénicillines de ce groupe de 2 à 4 g. Dans les cas très graves, le dosage de la flucloxacilline par voie parentérale peut être augmenté à 10 g chez les adultes et 40 mg/kg chez les enfants nouveaux-nés.

Chez les chevaux, des doses intramusculaires de 25 mg/kg d'oxacilline donnent des taux sériques maxima de près de 10 mg/l, ½ heure après l'administration. Une concentration sérique supérieure à 0,5 mg/l est maintenue pendant un peu plus de 6 heures et les mêmes taux sont maintenus pendant 4 et 6 heures respectivement dans la synovie et le liquide péritonéal. Chez les porcs, au dosage de 30 mg/kg, les concentrations sériques sont respectivement 17 mg/l et 1 mg/l, ½ heure et 6 heures après l'administration.

Le dosage minimum théorique de la cloxacilline, par perfusion continue chez les ruminants, serait de 4,3 mg/kg pour maintenir une concentration sérique libre de 0,1 mg/l. Le dosage journalier par injections intraveineuses intermittentes à intervalles de 8 heures serait de 100 mg/kg environ pour maintenir les mêmes concentrations.

Injections intramammaires: [1, 2, 37, 42] En médecine vétérinaire, c'est le mode d'administration le plus courant de ces antibiotiques. Les demi-vies de l'oxacilline, de la cloxacilline et de la dicloxacilline dans le lait sont environ 2 fois plus courtes que celle de la pénicilline G, c'est-à-dire environ 0,8 fois celle de l'urée. Par contre, la méthicilline diffuse plus lentement que la pénicilline G. Lors d'application intramammaire de 200 à 400 mg de cloxacilline, des résidus ont pu être décelés dans le lait pendant 8 à 10 traites. Dans certaines préparations pour le tarissement, la demi-vie de la cloxacilline benzathine est de 8 jours, ce qui devrait permettre de maintenir des taux suffisants pendant 15 à 25 jours avec des doses de 500 mg.

Effets secondaires

Allergies, intoxications et irritation: [3, 16, 23, 31] En plus des effets secondaires propres à toutes les pénicillines, la méthicilline a conduit à des dommages allergiques de la moelle osseuse et des reins. Une augmentation des transaminases sériques et une neutropénie sont observées avec l'oxacilline. Les pénicillines de ce groupe sont celles qui sont le moins bien supportées par les tissus, et spécialement la dicloxacilline qui ne devrait jamais être utilisée par voie parentérale (i.m. ou i.v.) à cause du risque de gangrène.

Conclusions pour la pratique

Résumé des particularités principales: Les pénicillines du groupe de la méthicilline sont relativement peu actives envers les germes gram +, et inactives envers les germes gram -, mais elles ont la particularité de résister aux pénicillinases des staphylocoques uniquement. Les CMI de ces germes sont comprises entre 0,05 et 6 mg/l. L'oxacilline et la méthicilline, maintenant dépassée, sont les moins actives.

Il existe des résistances à ces antibiotiques parmi les staphylocoques qui sont dues à une modification de la paroi des germes qui sont aussi résistants à toutes les

autres pénicillines et à presque toutes les céphalosporines. Les pénicillines du groupe de la méthicilline peuvent protéger partiellement les autres pénicillines de la pénicillinase des staphylocoques, par effet compétitif sur l'enzyme.

La diffusion tissulaire de ces pénicillines est intermédiaire entre celle des aminopénicillines et celle de la pénicilline G. Leur liaison protéinique est très forte (exception méthicilline) et est supérieure à 70%. L'élimination se fait par l'urine, par la bile et par métabolisation. La dicloxacilline irrite trop fortement les tissus pour pouvoir être administrée par voie parentérale. La méthicilline surtout, mais la nafcilline aussi, ne sont pas suffisamment stables en milieu acide pour pouvoir être données per os. En Suisse, le mode d'application principal est la voie intramammaire. Les isoxazolylpénicillines sont absorbées par le tissu mammaire 2 fois plus rapidement que la pénicilline G. Les préparations pour le tarissement permettent cependant de maintenir des concentrations suffisantes pendant au moins 15 à 25 jours.

Conséquences pour le praticien: Les isoxazolyl-pénicillines et la nafcilline seront employées uniquement dans les infections prouvées ou supposées à staphylocoques produisant de la pénicillinase. Les infections dues à des streptocoques ou des staphylocoques ne produisant pas de pénicillinase seront avantageusement soignées avec la pénicilline G. Une association de pénicillines résistant à la pénicillinase avec la pénicilline G est avantageuse à cause de la protection de cette dernière par les premières et de la plus grande activité de la pénicilline G. Une administration intramammaire sous forme de spray ou en relation avec un grand volume de glucose est, comme pour la pénicilline G et les aminoglucosides, conseillée pour les pénicillines de ce groupe, dans le traitement des mammites aiguës ou chroniques. Nous regrettons l'absence, sur le marché suisse vétérinaire, de préparations de pénicillines résistant aux pénicillinases des staphylocoques, à usage oral ou parentéral.

VI. Autres béta-lactames

A) Mécillinam: [23, 31] Le mécillinam et ses esters, pivmécillinam et bacmécillinam, sont des antibiotiques qui, comme les pénicillines, sont dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique. Alors que les pénicillines sont des amides (-NH-CO-R) de cet acide, le mécillinam en est une amidine (-N = C-N-R). L'activité du mécillinam est pratiquement limitée aux entérobactériacées. Les pseudomonas, serratia, bactéroides sont résistants. Les proteus sont peu sensibles, les coques gram+ et neisseria sont très peu sensibles. Les CMI pour les germes sensibles (gram-) sont de loin inférieures à celles des autres bétalactames et sont comprises entre 0,1 et 0,5 mg/l. L'action est plus lente que celle des autres bétalactames et a lieu à un stade de la synthèse de la paroi précédent celui des pénicillines.

Il existe un synergisme avec les autres béta-lactames par effet séquentiel et avec les tétracyclines (!).

Les résistances, qui ne sont pas toujours croisées avec les autres béta-lactames (céphalosporines et pénicillines), se développent rapidement si le mécillinam est utilisé seul.

La pharmacocinétique de cet antibiotique et de ses esters est semblable à celle de l'ampicilline et ses esters.

En médecine humaine, les effets secondaires sont des allergies, des nausées et des vomissements.

Le dosage est de 20 à 40 mg/kg 3 à 4 fois par jour chez les enfants ou 200 à 400 mg 3 fois par jour chez les adultes, dans le traitement des infections urinaires.

Il est encore prématuré d'envisager, en médecine vétérinaire, l'usage de cet antibiotique, apparu au milieu des années 70.

B) Acide clavulanique et sulbactame: [20, 23, 31] Alors que le sulbactame est un bétalactame dérivé de l'acide 6-amino-pénicillanique, l'acide clavulanique contient un atome d'oxygène au lieu de l'atome de soufre.

Ces antibiotiques n'ont qu'une très faible activité anti-infectieuse, mais ils ont la particularité d'inhiber de manière irréversible les béta-lactamases des staphylocoques, salmonelles, colibacilles (seulement celles dues aux plasmides), proteus mirabilis, klebsielles, shigelles, serratia, neisseria gonorrhoae et hémophilus influenzae. Les pénicillinases des pseudomonas, des entérobacters et des colibacilles (transmission chromosomale) ne sont que peu ou pas influencées par l'acide clavulanique. Le sulbactame est moins actif que l'acide clavulanique.

L'acide clavulanique permet de protéger les aminopénicillines beaucoup plus efficacement contre les pénicillinases que les pénicillines du groupe de la méthicilline, et ce, non seulement de celles qui sont produites par les staphylocoques. Le spectre d'action des aminopénicillines peut ainsi être élargi et leur action plus sûre en présence de flore mixte.

C) Thiénamycine et Sch 29482: [20, 31] Ces antibiotiques sont des béta-lactames qui ne possèdent pas la chaîne latérale des pénicillines. Le Sch 29482 est un pénem, la thiénamycine, qui a un atome de carbone à la place de celui de soufre, un carbapénem. La thiénamycine a un spectre d'action extrêmement large, qui inclut entre autres les pseudomonas, les entérocoques et les bacteroides fragilis. Cet antibiotique est rapidement dégradé, in vivo, par une déhydropeptidase dans les reins, et doit être administré avec un inhibiteur de cet enzyme.

Le Sch 29482 n'agit pas sur les pseudomonas, mais est actif sur les staphylocoques résistants à la méthicilline.

Ces antibiotiques sont encore au stade expérimental.

D) Azthréonam: [20, 31] L'azthréonam est un bétalactame monocyclique ou monolactame. Les monolactames sont un groupe de substances récemment découvertes dans la nature et produites par des bactéries. L'azthréonam est très résistant au béta-lactamases, il est aussi actif que les céphalosporines de la 3e génération sur les entérobactéries. Il est faiblement actif sur les pseudomonas et pratiquement inactif sur les coques gram + et sur le bacteroides fragilis.

Cet antibiotique est aussi au stade expérimental.

Résumé

Nous avons présenté les particularités des pénicillines semi-synthétiques et de quelques autres béta-lactames récemment découverts. Les aminopénicillines sont des substances amphotères et on une dissociation 200 fois plus faible que la pénicilline G, au pH 7,4. Elles sont instables en solution

et ne peuvent être mélangées à aucune autre substance, même pas au glucose. Les aminopénicillines sont plus actives que la pénicilline G contre les germes gram — et les entérocoques, mais moins actives contre les germes gram +. Les résistances sont nombreuses; les aminopénicillines sont inactivées par pénicillinases. Les aminopénicillines ont une pharmacocinétique très favorable (t½ relativement long, bonne diffusion, faible liaison aux protéines). L'ampicilline, qui est très peu résorbée par l'intestin, ne sera employée par voie orale que pour le traitement local des infections de l'appareil digestif, sinon par voie parentérale. L'amoxycilline sera employée pour les traitements systémiques par voie orale. Les indications sont limitées aux infections à germes sensibles qui ne peuvent pas être traités de manière aussi efficace avec la pénicilline G. L'ampicilline ne peut pas être utilisée chez les lapins.

Les carboxypénicillines et sulfoxypénicillines, maintenant dépassées, sont des pénicillines très peu actives (CMI élevées) mais qui agissent sur les pseudomonas et les proteus, qui présentent de nombreuses résistances. Les uréidopénicillines, qui sont beaucoup plus actives, remplacent les carboxypénicillines en médecine humaine. Ces pénicillines ne sont pas utilisables en médecine vétérinaire, notamment à cause de leur prix.

Les pénicillines orales semi-synthétiques ne présentent aucun avantage sur la pénicilline V, si ce n'est l'azidocilline qui est active contre les entérocoques et les hémophilus influenzae. Ces antibiotiques ne trouvent pas non plus d'indication chez les animaux de rente.

Les pénicillines du groupe de la méthicilline sont beaucoup moins actives que la pénicilline G. Cependant elles sont stables envers les pénicillinases des staphylocoques uniquement. Les infections à staphylocoques produisant de la pénicillinase sont leur seule indication. Elles seront avantageusement associées à la pénicilline G qu'elles protègent par effet compétitif sur l'enzyme.

Le mécillinam, antibiotique dérivé de l'acide 6-amino-pénicillanique, est plus actif que les pénicillines sur les entérobactériacées. Il est pratiquement inactif contre les autres germes. Il agit à un autre stade de la synthèse de la paroi des bactéries que les pénicillines, et plus lentement. Il est réservé à la médecine humaine.

L'acide clavulanique et le sulbactame, qui sont pratiquement sans activité antiinfectieuse, inhibent un grand nombre de pénicillinases et peuvent protéger ainsi les pénicillines. L'association d'amoxycilline et d'acide clavulanique pourra être utilisée chez les animaux de compagnie.

La thiénamycine et le Sch 29482 sont des antibiotiques à très large spectre, encore au stade expérimental.

L'azthréonam, bétalactame monocyclique, fait partie d'un groupe de substances découvertes récemment et produites par des bactéries. Il est très résistant aux pénicillinases. Cet antibiotique est aussi au stade expérimental.

Zusammenfassung

Es wurden die Besonderheiten der halbsynthetischen Penizilline und einiger anderer Betalaktame, die kürzlich entdeckt wurden, dargestellt. Die Aminopenizilline sind amphotere Substanzen mit einer 200mal geringeren Dissoziation bei pH 7,4 als Penizillin G. Sie sind unstabil in Lösung und dürfen mit keiner anderen Substanz gemischt werden, nicht einmal mit Glukose. Die Aminopenizilline sind aktiver als Penizillin G gegenüber Gramnegativen und Enterokokken, aber weniger aktiv gegen Grampositive. Es gibt zahlreiche Resistenzen. Die Aminopenizilline werden durch Penizillinasen inaktiviert.

Die Aminopenizilline haben eine sehr günstige Pharmakokinetik (t½ verhältnismässig lang, gute Diffusion, geringe Bindung an Proteine). Ampizillin mit sehr geringer Resorption im Darm soll per os nur zur lokalen Behandlung von Infektionen des Verdauungstrakts, sonst aber parenteral verwendet werden. Amoxyzillin kann für systemische Behandlung per os angewandt werden. Die Verwendung ist auf empfindliche Keime zu beschränken, die mit Penizillin G nicht mit gleichem Erfolg angegangen werden können. Ampizillin ist für Kaninchen zu vermeiden. Die Carboxypenizilline und Sulfoxypenizilline, jetzt überholt, sind sehr wenig aktive Penizilline (hohe MHK) doch wirken sie gegen Pseudomonas und Proteus, die vielfache Resistenz zeigen. Die viel aktiveren Ureidopenizilline, ersetzten die Carboxypenizilline in der Humanmedizin. Sie kommen in der Tiermedizin, besonders auch wegen ihres Preises, nicht zur Anwendung.

Die oralen, halbsynthetischen Penizilline bieten gegenüber dem Penizillin V keine Vorteile mit Ausnahme des Azidozillins, das gegen Enterokokken und Hämophilus influenzae aktiv ist. Diese Antibiotika kommen bei Nutztieren ebensowenig zur Verwendung.

Die Penizilline der Methizillingruppe sind viel weniger aktiv als Penizillin G. Doch sind sie stabil gegenüber den Penizillinasen, allerdings nur derjenigen der Staphylokokken. Infektionen mit diesen letzteren sind deshalb die einzige Indikation. Methizilline werden mit Vorteil kombiniert mit Penizillin G, das sie gegen die Penizillinasen abschirmen. Mezillinam, abgeleitet von der 6-Amino-Penizillansäure, wirkt stärker als die Penizilline auf Enterobakterien. Gegen die anderen Keime ist es praktisch wirkungslos. Es wirkt in einem anderen Stadium der Synthese der Bakterienwand als die Penizilline, und langsamer. Es bleibt der Humanmedizin reserviert.

Die Clavulansäure und das Sulbactam, die praktisch keine antiinfektiöse Wirkung haben, hemmen eine grosse Zahl von Penizillinasen und können dadurch eine protektive Wirkung zugunsten der Penizilline ausüben. Die Verbindung von Amoxyzillin und Clavulansäure könnte in der Kleintiermedizin nützlich sein.

Thienamyzin und Sch 29482 sind Antibiotika mit sehr breitem Spektrum, die sich noch in der Versuchsphase befinden. Das Azthreonam, ein monozyklisches Betalaktam, gehört zu einer kürzlich entdeckten Stoffgruppe, die durch Bakterien produziert wird. Es ist sehr resistent gegen Penizillinasen. Auch diese Substanz ist erst im experimentellen Stadium.

Riassunto

Nella presente nota vengono illustrate le particolarità delle penicilline semisintetiche e di alcuni altri betalattami che sono stati recentemente scoperti. Le aminopenicilline sono sostanze anfotere, caratterizzate a pH 7,4 da un grado di dissociazione 200 volte inferiore a quello della penicillina G. Esse sono instabili in soluzione e non devono essere mescolati ad alcun altra sostanza, in nessun caso con glucosio. Le aminopenicilline sono più attive della penicillina G nei confronti di germi gram-negativi e di enterococchi ma meno attive nei confronti di germi gram-positivi. Ci sono numerose resistenze. Le aminopenicilline sono attivate da penicillinasi.

Le aminopenicilline hanno una farmacocinetica estremamente favorevole (t½ relativamente lungo, buona diffusione, scarsi legami a proteine). L'ampicillina è caratterizzata da un minimo assorbimento intestinale quindi deve essere somministrata per os solo in caso di terapia locale di infezioni del tratto digestivo, altrimenti la somministrazione deve essere parenterale. L'amoxicillina può essere usata per la terapia sistematica per os. L'uso è da limitarsi a germi sensibili, nei confronti dei quali la penicillina G sia senza effetto. L'ampicillina è da evitarsi in conigli. Le ormai superate carboxipenicillina e sulfoxypenicillina sono penicilline assai poco attive (alto MHK); tutavia tali farmaci sono attivi nei confronti di pseudomonas e di proteus, germi assai resistenti. Le ureidopenicilline sono molto attive e sostituiscono le carboxypenicilline nella medicina umana. Tali farmaci non vengono utilizzati nella medicina animale soprattutto a causa del prezzo.

Le penicilline semisintetiche orali non offrono alcun vantaggio nei confronti della penicillina V con eccezione della acidocillina che è attiva nei confronti di enterococchi ed haemofilus. Tali antibiotici vengono assai poco utilizzati negli animali da reddito.

Le penicilline del gruppo delle meticilline sono molto meno attive della penicillina G. Tuttavia sono stabili nei confronti delle penicillinasi provenienti dagli stafilococchi. A causa di ciò l'unica indicazione sono le infezioni da stafilococchi. Le meticilline vengono combinate vantaggiosamente con la penicillina G che le protegge contro la penicillinasi. Mecillinam, derivato dell'acido 6-amino penicillico, agisce più energicamente delle penicilline nei confronti di enterobatteri. Contro altri germi è praticamente senza effetto. Tale farmaco agisce in modo diverso e più lentamente delle penicilline nella sintesi della parete batterica e viene usato solo in medicina umana.

L'acido clavulanico ed il sulbactam che non hanno alcun effetto antiinfettivo, inibiscono una grande quantità di penicillinasi e possono perciò esercitare un effetto prottetivo per le penicilline. L'unione di amoxicillina ed acido clavulanico potrebbe essere utile nella medicina animale. La thie namicina ed il Sch 29482 sono antibiotici con uno spettro d'azione molto vasto che si trovano però in fase sperimentale. L'aztreonam, un betalattame monociclico, appartiene ad un gruppo di so-

stanze di nuova scoperta, prodotte da batteri. È assai resistente nei confronti delle penicillinasi ed è ancora in fase sperimentale.

Summary

This paper discusses the special qualities of semi-synthetic penicillins and a few other beta-lactames which have recently been discovered. The amino-penicillins are amphoteric substances and at pH 7.4 their dissociation is 200 times less than that of penicillin G. They are instable in solution and cannot be combined with any other substances, not particularly with glucose. The amino-penicillins are more active than penicillin G against gram-negatives and enterococci, but less active against gram-positives. There are numerous resistances. Amino-penicillins are rendered inactive by penicillinases.

The pharmaco-kinetics of the amino-penicillins are very favourable (t½ comparatively long, diffusion good, little binding to proteins). Ampicillin, having very little resorption in the intestine, should be applied per os only for the local treatment of infections in the digestive system, and otherwise applied parenterally. Amoxycillin can be applied per os for systemic treatment. Its use should be limited to sensitive bacilli which cannot be reached by penicillin G as effectively. Ampicillin should not be used on rabbits. The carboxypenicillins and the sulfoxypenicillins are now out of date, being very little active (high MIC), but they are effective against pseudomonas and proteus, which often show resistance. In human medicine the carboxypenicillins have been replaced by the much more active ureidopenicillins. They are not used in veterinary medicine, chiefly because of their high cost.

The oral, semi-synthetic penicillins show no advantages over penicillin V, except for acidocillin which is active against enterococci and Haemophilus influenzae. Again these antibiotics are not used on domestic animals.

The penicillins of the methicillin group are much less active than penicillin G. But they are stable towards penicillinases, at least those of staphylococci. Therefore staphylococcic infections are the sole indication. Methicillins may well be combined with penicillin G, as they provide protection against penicillinases. Mecillinam is derived from the 6-amino-penicillanic-acid and is more effective against enterobacteria than the penicillins are. Against other bacilli it is practically ineffective. Its effect is slower than that of the penicillins and occurs at a different stage of the synthesis of the bacterial wall. Its use is confined to human medicine.

Clavulanic acid and sulbactam have practically no antiinfectious effect but they restrain a large number of penicillinases and this may provide a protection for the penicillina. The combination of amoxycillin and clavulanic acid could be useful in the field of small animal medicine.

Thienamycin and Sch 29482 are antibiotics with a very broad spectrum. They are still in the experimental stage. Azthreonam is a monocylcic beta-lactam belonging to a group of substances produced by bacteria and only recently discovered. It is very resistant to penicillinases. But this substance too is still in the experimental stage.

Bibliographie

[1] Archimbault Ph., Aubert A. et Haas P.: Résidus de cloxacilline et de néomycine dans le lait après leur administration, en association, par voie galactophore. Rec. Méd. Vét. 154, 951–956 (1978). – [2] Archimbault Ph., Boutier C., Fellous R. et Muscat G.: Concentration et élimination dans le lait de quelques antibiotiques après leur administration intramammaire. Bull. Soc. Vét. Prat. de France 63, 163–183 (1979). – [3] Bader H.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Edition Medizin Weinheim; Deerfieldbeach, Florida; Basel (1982). – [4] Baggot J. D.: Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals. JAVMA 176, 10 (2) 1085–1090 (1980). – [5] Beech J., Leitch M., Kohn C. W., Weinstein A. and Gallagher M.: Serum and synovial fluid levels of sodium ampicillin and ampicillin trihydrate in horses. J. equine Med. & Surgery 3, 8 350–354 (1979). – [6] Bywater R. J., Buswell J. F. and Lay S.: Amoxycillin and ampicillin absorption in fed and fasted greyhounds. J. Small Anim. Pract. 20, 195–196 (1979). – [7] Carstens W.: Konzentrationsbestimmung von Totocillin im Vergleich zu Ampicillin und Oxacillin in Blut und Milch von gesunden und

kranken Muttersauen im Puerperium. Inaugural-Dissertation Hannover (1977). - [8] Chaleva E.: Absorption and retention of ampicillin in calves and sheep. Veterinarnomeditsinski Nauki 14, 10 73-77 (1977). - [9] Dürr A.: Elimination und Serumproteinbindung von Antibiotika beim Nutztier. Inaugural-Dissertation Bern (1974). - [10] Follath F.: Pharmakologische Grundlagen der wichtigsten Antibiotika. Revue suisse de médecine PRAXIS 66, 25 745-747 (1977). - [11] Glaser U.: Arzneimittelwechselwirkungen mit antimikrobiellen Substanzen. Dtsch. tierärztl. Wschr. 86, 274-280 (1979). - [12] Goodman-Gilman A., Goodman L.S. and Gilman A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th. edition Macmillan Publishing (1980). - [13] Groothuis D. G., Van Miert A. S.J. P.A.M., Ziv G. and Nouws J. F. M.: Effects of experimental Escherichia coli endotoxaemia on ampicillin; amoxicillin blood levels after oral and parenteral administration in calves. J. Vet. Pharmacol. Therap. 1, 81-84 (1978). - [14] Groothuis G. and Van Miert A. S. J. P. A. M.: Veterinary drugs and Extravascular Injections. Tijdschr. Diergeneesk 104, 886-887 (1979). - [15] Kayser F. H., Wist J. und Munziger J.: Häufigkeit der Resistenz gegen Chemotherapeutika bei Bakterien, isoliert von Praxis und Spitalpatienten (Zürich 1976). Rev. Suisse de Médecine PRAXIS 66, 22 669-675 (1977). - [16] Lang E.: Antibiothérapie, un guide pratique. Edité par Sandoz SA département pharmaceutique Basel (1973). - [17] Ling G. V. and Gilmore C.J.: Penicillin G or Ampicillin for oral treatment of canine urinary tract infections. JAVMA 171, 358-361 (1977). - [18] Lior D.: Pharmakokinetik und Plasmaproteinbindung vom Na-Penicillin G und vom Na-Ampicillin beim Schwein. Inaugural-Dissertation Bern (1976). - [19] Luthman J. and Jacobsson S-O.: Fluorimetric determination of Ampicillin in calf serum. Nord. Vet.-Med. 31, 14-19 (1979). - [20] Modaï J.: Acquisitions récentes en antibiothérapie. Méd. Hyg 41, 986-989 (1983). - [21] Mössner G. und Ritzerfeld W.: Nebenwir kungen von Antibiotika. Münch. med. Wschr. 115, 39 1637-1640 (1973). - [22] Neugebauer J. und Morant J.: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Verlag Documed AG Basel vol. I, II u. Suppl. (1982). - [23] Neuman M.: Antibiotika-Kompendium. Verlag Huber Bern, Stuttgart, Wien (1981). -[24] Nouws J. F. M. and Ziv G.: A Kinetic study of beta-lactam antibiotic residues in normal dairy cows. Zbl. Vet. Med. A. 25, 312-326 (1978). - [25] Penseyres J-H.: Empfindlichkeit und Resistenz verschiedener bakterieller Erregerspezies tierischer Herkunft gegenüber verschiedenen antimikrobiellen Substanzen. Thèse Berne (1980). - [26] Pilloud M.: 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. Schweiz. Arch. Tierheilk. 125, 809-823 (1983).-[27] Powers T.E. and Garg R.C.: Pharmacotherapeutics of newer penicillins and cephalosporins. JAVMA 176, 10 (2) 1054-1060 (1980). - [28] Regamey C. et Widmer J.: Notre choix actuel d'antibiotiques (été 1982) Revue thérapeutique 39, 9708-716 (1982). - [29] Schatzmann H.J., von Tscharner C. und Tschabold M.: Schädliche Wirkung einer oralen Behandlung von Kaninchen mit Ampicillin Schweiz. Arch. Tierheilk. 119, 149-153 (1977). - [30] 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). - [31] Simon C. und Stille W.: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart-New York (1982). - [32] Stover S. M., Brown M. B., Kelly R. H. and Farver T. B.: Sodium Oxacillin in the horse: Serum, synovial fluid, peritoneal fluid and urine concentrations after single-dose intramuscular administration. Am. J. Vet. Res. 42, 10 1826-1828 (1981). - [33] Watson A.D.J. and Egerton R.: Effect of feeding on plasma antibiotic concentrations in greyhounds given ampicillin and amoxycillin by mouth. J. small Anim. Pract. 18, 779-786 (1977). - [34] Ziv G. and Sulman F. G.: Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. Antimicrob. Agents and Chemother. 2, 3 206-213 (1972). - [35] Ziv G., Shani J. and Sulman F. G.: Pharmacokinetic evaluation of penicillin and cephalospo rin derivatives in serum and milk of lactating cows and ewes. Am. J. Vet. Res. 34, 12 1561-1565 (1973). - [36] Ziv G. and Sulman F. G.: Effects of probenecid on the distribution, elimination, and passage into milk of benzylpenicillin, ampicillin and cloxacillin. Arch. internat. Pharmacodyn. el thérap. 207, 373-382 (1974). - [37] Ziv G. and Sulman F. G.: Absorption of antibiotics by the bovine udder. J. Dairy sci. 58, 11 1637-1644 (1975). - [38] Ziv G., Nouws J. F. M., Groothuis D. G. and van Miert A. S. J. P. A. M.: Oral absorption and bioavailability of ampicilline derivatives in calves. Am. J. Vet. Res. 38, 7 1007-1013 (1977). - [39] Ziv G. and Nouws J. F. M.: Serum and milk concentrations of ampicillin and amoxycillin in ruminants. Refuah Veterinarith 36, 104-110 (1979). - [40]

Ziv G.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 1: Parenteral treatment Veterinary Med./small Anim. Clin. 75, 277–290 (1980). – [41] Ziv G.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 2: Practical & therapeutic applications. Vet. Med./small Anim. Clin. 75, 469–474 (1980). – [42] Ziv G.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 3: Intramammary treatment Vet. Med./small Anim. Clin. 75, 657–670.

Remerciements: Nous remercions le Professeur H.J. Schatzmann et le confrère J.H. Penseyres, ainsi que les Maisons Biokema SA et Stricker AG et l'Université vétérinaire de Budapest qui nous ont fourni la documentation nécessaire à ce travail.

Régistration du manuscrit: 8 avril 1983

BUCHBESPRECHUNG

Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin, von Prof. Dr. h. c. A. Mayr, München, Prof. Dr. G. Eissner und Prof. Dr. Barbara Mayr-Bibrack, München, 1983. 1100 Seiten mit 160 teilweise farbigen Abbildungen, davon 50 auf 8 Farbtafeln. DM 438.—.

Man ist zuerst verblüfft ob des gewaltigen Umfanges eines Werkes, welches von nur drei Autoren geschrieben ist, auch wenn man deren umfassende Kompetenz kennt. Heute ist man sich an Vielmännerbücher gewöhnt, bei denen zwar ein Maximum an Spezial-Sachverstand niedergelegt ist, aber bei denen man doch häufig in Kauf nehmen muss, dass die Wissensgebiete den Vorlieben der einzelnen Autoren folgend unterschiedlich gewichtet sind.

Damit komme ich gleich zu einem Hauptvorteil dieses Buches. Drei Autoren von international anerkannter Autorität haben mit offensichtlicher Hingabe und kluger Wahl zwischen Detail und Beschränkung ein Werk aus einem Guss geschaffen.

Der Titel untertreibt. Es handelt sich nicht nur um ein Buch über Schutzimpfungen, sondern um eine umfassende Infektiologie mit Betonung der immunologischen Verhältnisse. Dies ist ein neues Konzept, aber ein höchst gewinnbringendes, weil es durch die Geschlossenheit der Darstellung besticht.

Der erste allgemeine Teil ist in 12 grosse Kapitel gegliedert. Darin werden grundlegende Informationen in wünschbarer Breite gegeben, deren Kenntnis bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten vorauszusetzen ist. Im 1. Kapitel ist von behördlichen Massnahmen die Rede, von Desinfektion, Hygiene, Chemotherapie, und eine Übersicht über aktive und passive Schutzimpfung, sowie Paramunisierung wird angefügt.

Da es sich um ein Handbuch handelt, geschieht dies mit grosser Gründlichkeit. Z. B. erhält man im Unterkapitel Chemotherapie eine Fülle von Informationen über Wirkungsmechanismen, Nebenwirkungen, Toxizität, Überempfindlichkeitsreaktionen, Resistenz, Immunosuppression, Dosierung usw.

Für das ganze Buch gilt, dass sehr zahlreiche Originaltabellen und grafische Darstellungen das Verständnis des Stoffes didaktisch geschickt erleichtern.

Die weiteren Kapitel handeln von Grundlagen der Immunität, der aktiven und passiven Schutzimpfung, sowie der Simultanimpfung. Es folgen die Kapitel über Schutzimpfungen beim Tier und menschliche Gesundheit, Impfkalender, ethische und rechtliche Probleme einer Schutzimpfung, Impfkomplikationen, Kosten-Nutzen-Analyse, Prüfung von Impfstoffen. Diese ca. 250 Seiten umfassenden Kapitel ergäben für sich allein eine ausgezeichnete Gesamtdarstellung der Immunologie, was man eigentlich aufgrund des Buchtitels nicht erwartet hätte. Dabei wird nirgends in allgemeinen Formulierungen über die Fakten hinweg geredet, sondern die Autoren bemühen sich, dem aktuellen Stand der Forschung gerecht zu werden. Es werden also z. B. die schwierige Problematik der monoklonalen Antikörper, der Lymphokine, der immunologischen Toleranz, der subunit-Vakzinen und gentechnologisch gewonnenen Antigen-Impfstoffen souverän besprochen.