

Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des céphalosporines

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

Objekttyp: **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): **126 (1984)**

PDF erstellt am: **21.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-588114>

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

X: Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des céphalosporines

*M. Pilloud*¹

Ce dernier article de la série sur les divers anti-infectieux traite de la grande famille des céphalosporines.

Il est bien clair que dans cette série de publications nous n'avons pas présenté tous les anti-infectieux. Il existe encore beaucoup d'autres antibiotiques, dont la vancomycine, la rifampicine, la cyclosérine, etc., inutilisés en médecine vétérinaire et dont les indications en médecine humaine sont très étroites, ou d'autres anti-infectieux qui sont employés localement seulement. Les lecteurs intéressés trouveront des renseignements sur ces médicaments dans la littérature spécialisée ou dans les publications de *M. Neuman* [9] ou *C. Simon et W. Stille* [22].

Céphalosporines

Classification

Chimie générale: [1, 3, 5, 7, 9, 16, 17, 18, 22] Les céphalosporines sont des antibiotiques du groupe des béta-lactames, dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique. Cet acide est formé d'un anneau de béta-lactame, comme les pénicillines, et d'un anneau de dihydrothiazine (hexagonal) au lieu de l'anneau de thiazolidine (pentagonal) des pénicillines.

Historique: [5, 6, 9] A l'origine, les céphalosporines ont été filtrées du céphalosporium acremonium découvert en 1948 et il a été montré une activité inhibitrice de ce filtrat sur les staphylocoques dorés et une activité thérapeutique dans les infections à staphylocoques et dans les cas de typhus.

Le céphalosporium acremonium produit 3 antibiotiques:

- la céphalosporine P, active contre les germes gram + seulement, est un stéroïde apparenté à l'acide fusidique.
- la céphalosporine N, en fait une pénicilline, inactivée par les pénicillinases, active contre les germes gram + et gram -, et qui peut être hydrolysée en pénicillamine.
- la céphalosporine C, formée d'acide 7-amino-céphalosporanique, d'activité semblable à celle de la céphalosporine N, mais résistant aux pénicillinases.

Les céphalosporines employées en thérapeutique sont des dérivés semi-synthétiques de la céphalosporine C. La première céphalosporine réellement utilisable en médecine, la céfalothine, a été découverte en 1962.

Les céphamycines, antibiotiques de la classe des céphalosporines, ou 7-méthoxy-céphalosporines, dont le prototype est la céfoxitine, découverte en 1972, sont produites par le streptomyces lactamdurans.

¹ Adresse: Michel Pilloud, Le Chêne, CH-1170 Aubonne

Alors que le noyau des pénicillines ne comporte qu'un seul site se prêtant à des substitutions (amides), le noyau des céphalosporines présente 3 sites de substitutions: a) R₁ (amides) en C₇, chaîne latérale, a une influence surtout sur le spectre d'action. b) R₂ (sur l'anneau de dihydrothiazine) en C₃ (acétylation ou autre substitution), a une influence surtout sur la pharmacocinétique. c) R₃ (groupe méthoxy ou atome d'hydrogène) en C₇ (sur l'anneau de bêta-lactame lui-même), le groupe méthoxy donne une très grande stabilité envers les céphalosporinases. Par la présence de ces 3 possibilités de substitutions simultanées, il existe de nombreux recouvrements non seulement du point de vue chimique, mais aussi pharmacocinétique et bactériologique.

Critères de classification: [7, 9, 17, 18, 22] Il existe divers critères pour classier les céphalosporines: le moment de la découverte (1^e, 2^e, et 3^e génération), la pharmacocinétique (biotransformation par désacétylation, résorption par voie orale, excrétion), la bactériologie (spectre d'action, stabilité aux bêtalactamases), la chimie (présence de groupes acétyl en C₃, chaîne latérale aminée, présence de groupe méthoxy en C₇, atome d'oxygène au lieu de soufre en position 1, etc.).

Le critère de classification le plus important pour la pratique est la bactériologie, les autres sont cependant nécessaires pour s'y retrouver dans ces quelques 35 antibiotiques. Pour la présentation ci-dessous, nous avons adopté la classification personnelle suivante:

1) céphalosporines classiques à administration parentérale: céfalothine, céfapirine, céfacétil, céfaloridine, céfazoline et céfazédone (la céfazédone fait partie des céphalosporines de 2^e génération, mais par ses caractéristiques, ressemble à celles de 1^e génération).

2) céphalosporines orales ou amino-céphalosporines: céphalglycine, céphalexine, céfadroxil, céfradine, céfroxadine, céfatrizine, céfaclor.

3) céphalosporines stables de la 2^e génération: céfuroxime, céfamandol, céfotiam, etc.

4) céphalosporines stables de la 3^e génération: céfotaxime, ceftriaxone, ceftioxime, cefménoxime, céfopérazone, ceftazidime.

5) céphalosporine agissant principalement contre le pseudomonas: cefsulodine.

6) céphamycines: céfoxitine, cefotétane, cefmétazol, SQ 14359, SK & F 73678.

7) Oxacéphem: lamoxactam.

Afin de présenter ces antibiotiques le plus clairement possible, nous commencerons par l'étude des caractéristiques des céphalosporines dites classiques. Les particularités des autres céphalosporines seront présentées séparément pour autant qu'elles diffèrent des caractéristiques générales.

1. Céphalosporines classiques

Chimie et biochimie

Particularités chimiques: [5, 8, 9, 16, 22, 24, 25, 26] Les céphalosporines classiques sont comme les pénicillines des acides faibles de poids moléculaires voisins de 400.

Les pKa varient cependant d'un dérivé à l'autre et sont par exemple de 2,4 pour le céfaccétil, 2,6 pour la céfapirine et 3,4 pour la céfaloridine.

La céfalothine, la céfapirine et le céfaccétil sont des composés acétylés en C₃ (R₂), comme l'acide céphalosporanique lui-même. La substitution en C₃ de la céfazoline comporte un groupe méthylthiadiazol-thio-méthyl, celle de la céfaloridine un anneau de pyridine.

La chaîne latérale (R₁) de la céfalothine et de la céfaloridine est un thiénylacétamide, celle du céfaccétil un cyanacétamide, celle de la céfapirine un pyridylthiaacétamide et celle de la céfazoline un tétrazolylacétamide.

Incompatibilités physico-chimiques: [4, 6, 22] Les céphalosporines ne devraient pas être mélangées aux substances suivantes: ampicilline, pénicilline, tétracyclines, macrolides, aminoglycosides, polymyxines, solutions de calcium et aux vitamines des groupes B et C.

Interactions avec d'autres substances: [4, 6, 9, 16, 22] Les vitamines du groupe B diminuent l'activité des céphalosporines. La phénylbutazone, l'acide étacrinique, le furosémide, les polymyxines et les aminoglycosides augmentent la néphrotoxicité des céphalosporines de manière additive.

Bactériologie

Mode d'action: [1, 3, 5, 9, 16, 22] Le mode d'action des céphalosporines est semblable à celui des pénicillines. Ces antibiotiques inhibent la synthèse de la paroi bactérienne dans sa phase terminale. Leur action bactéricide est plus marquée envers les germes gram – qu'envers les germes gram +. Le pH optimum d'action est de 7,5 à 8,5 pour la céfaloridine et de 6 à 7 pour la céfalothine.

Spectre d'action: [1, 3, 5, 8, 9, 16, 22] Le spectre d'action des céphalosporines classiques ressemble à celui de l'ampicilline, avec les différences principales suivantes:

- les céphalosporines sont résistantes aux bêtalactamases des staphylocoques.
- les klebsielles sont souvent sensibles aux céphalosporines.
- à quelques exceptions près, les céphalosporines sont inactives sur les entérocoques.

Les *hémophilus influenzae* présentent de nombreuses résistances aux céphalosporines classiques.

Les principaux germes sensibles aux céphalosporines classiques sont: les staphylocoques (sauf ceux qui sont résistants aux pénicillines du groupe de la méthicilline), les streptocoques A et B, *Cl. perfringens*, *listeria*, *B. subtilis*, *C. diphteriae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* et *A. israelii*.

Les principaux germes résistants aux céphalosporines classiques sont les *pseudomonas*, les *proteus indole-positifs*, *bacteroides fragilis*, *nocardia*, *acinetobacter*, *serratia*, *providentia*, *moraxelles*, *brucelles*, *enterobacters* et *mycoplasmes*. La céfalothine est inactive sur les *pasteurella multocida*.

Pour la détermination de la sensibilité des germes, on peut en général se contenter d'un antibiogramme commun pour les céphalosporines classiques.

Concentrations minimales inhibitrices: [5, 9, 11, 12, 22] Comme l'ampicilline, les céphalosporines classiques sont plus actives envers les germes gram + qu'envers les

germes gram -. Les CMI des streptocoques et staphylocoques sont comprises entre 0,1 et 1 mg/l, alors que celles des germes gram - sensibles dépassent 1 mg/l et atteignent 5 à 20 mg/l.

Résistances: [9, 11, 12, 16, 22] Les germes gram + deviennent rarement résistants aux céphalosporines. Il existe cependant des staphylocoques «tolérants», qui ne peuvent être tués que par de très fortes concentrations, et des staphylocoques résistants, qui sont alors aussi résistants aux pénicillines du groupe de la méthicilline. Chez les germes gram -, les résistances peuvent se développer très rapidement, par transmission de plasmides. Ces résistances sont en général dues à la sécrétion de céphalosporinases. Il existe aussi des résistances primaires aux céphalosporines.

Dans la fin des années 70 [12], un grand nombre de colibacilles, près de 15% chez les bovins, de 30% chez les veaux et 2/2 chez les chevaux, étaient déjà résistants aux céphalosporines, alors que ces antibiotiques ne sont pas encore utilisés en médecine vétérinaire en Suisse.

Interactions avec d'autres antibiotiques: [9] Les associations avec les aminoglycosides sont en général synergiques, celles avec l'ampicilline ou la carbénicilline (*E. coli*, proteus), avec le chloramphénicol, les tétracyclines, les macrolides sont antagonistes. Les céphalosporines peuvent protéger les pénicillines des bêtalactamases par effet compétitif sur l'enzyme.

Pharmacocinétique

Diffusion dans l'organisme: [3, 5, 9, 10, 24, 26, 28] La diffusion tissulaire des céphalosporines est semblable à celle des pénicillines. Elles occupent essentiellement le liquide extra-cellulaire. La diffusion dans le lait se fait selon le principe de diffusion non-ionique. Les taux lactés, de l'ordre de 15 à 25% des taux sériques pour le céfaccétil et la céfaloridine respectivement, dans un lait normal, pourront devenir égaux aux taux sériques en cas de mammites.

Le passage dans le liquide céphalo-rachidien est très faible, un peu meilleur en cas de forte inflammation.

Chez les bovins, les volumes de distribution (Vd) sont de 0,8 l/kg pour la céfaloridine et de 0,3 l/kg pour le céfaccétil, les coefficients de distribution (Vd β) sont respectivement de 2,1 l/kg et 0,7 l/kg.

Liaison aux protéines: [9, 13, 16, 22, 23, 26] La liaison aux protéines sériques des céphalosporines chez les humains varie énormément d'un composé à l'autre et les valeurs sont les suivantes: céfaloridine 20%, céfaccétil 40%, céfapirine 50%, céfalthine 70%, céfazoline 90%, céfazedone 95%. Chez les animaux, nous avons trouvé dans la littérature les chiffres ci-dessous:

- chiens: céfaloridine 10%, céfaccétil 24%, céfazoline 34%.
- moutons: céfaloridine 6%, bovins: céfaccétil env. 30%.

Elimination: [9, 10, 13, 16, 22, 26, 27, 28] L'élimination des céphalosporines diffère d'un dérivé à l'autre: elle se fait par l'urine surtout, les céphalosporines étant plus ou moins métabolisées. Les composés acétylés en C₃ (R₂) (céfalthine, céfaccétil, cé-

fapirine) sont rapidement décomposés en leur métabolite désacétylé beaucoup moins actif. L'élimination de ces céphalosporines est plus rapide que celle des autres.

La céfalogridine, attirée comme les autres bêta-lactames par la différence de pH, n'est cependant pas capable de traverser entièrement les parois tubulaires et s'accumule dans les cellules, d'où sa néphrotoxicité (voir effets secondaires).

Tableau 1: Part en % de la forme active dans l'urine, mode principal de l'élimination rénale, glomérulaire (g) ou tubulaire (t), fraction extrarénale de l'élimination (Q_o) et demi-vie ($t_{1/2}$ en heures) chez les humains. (Q_o selon [8])

	Dérivés acétylés				Dérivés non acétylés				
	%	g/t	Q_o (%)	$t_{1/2}$ (h)	%	g/t	Q_o (%)	$t_{1/2}$ (h)	
Céfalothine	64	t	0,04	0,5	Céfalogridine	85	g	0,08	1,7
Céfapirine	70		0,4	0,8	Céfazoline	92	g	0,06	2
Céfacétrim	75	t	0,04	1	Céfazédone	97		0,2	1,5

La céfalothine, le céfacétrim, la céfazédone et la céfazoline peuvent atteindre des concentrations thérapeutiques dans la bile. Les concentrations urinaires de ces antibiotiques sont très élevées. Chez les animaux, les demi-vies suivantes ont été déterminées:

- chiens: céfalogridine 0,5 h., céfalothine 0,7 h., céfazoline 1,2 h.
- bovins: céfalogridine 0,6 h., céfacétrim 0,7 h.

Comme pour les pénicillines, le probénécide a une influence sur l'élimination des céphalosporines, les demi-vies et les taux sériques étant augmentés.

Dosage et administrations

Perfusions continues: A cause du nombre très restreint de données pharmacocinétiques chez les animaux, nous nous limiterons au dosage minimum théorique du céfacétrim chez les humains et les bovins. Pour maintenir une concentration sérique libre de 1 mg/l par perfusion continue, il faudra environ 15 mg/kg par jour de céfacétrim chez les humains, soit un peu plus d'un gramme pour un adulte. Le dosage chez les bovins est 1,5 fois plus élevé.

Injections intraveineuses intermittentes: [8, 9, 22] Le dosage du céfacétrim pour les adultes en médecine humaine est de 2 à 8 g par jour en 3 à 6 injections. Un tel dosage ne maintient que pendant de très courtes périodes des concentrations égales ou supérieures aux CMI des germes gram -. On pratique donc une thérapie en «dents de scie», ce qui est tout à fait compatible avec le mode d'action de ces antibiotiques. Si toutefois l'on désire maintenir pendant toute la thérapie une concentration minima de 1 mg/l, il faudrait lors d'un intervalle de 6 heures des doses journalières d'environ 250 mg/kg chez les humains et 1,5 g/kg chez les bovins.

En médecine humaine, on préfère les perfusions de courtes ou de longues durées aux injections rapides intraveineuses.

Injections intramusculaires ou souscutanées: [8, 9, 10, 22, 26] Les injections intramusculaires de céphalosporines étant très douloureuses ces antibiotiques sont volontiers administrés dans une solution de lidocaine à 0,5%.

Les injections intramusculaires et souscutanées de sels sodiques de céphalosporines provoquent un léger effet dépôt, et permettent de maintenir plus longtemps des concentrations suffisantes. Les taux maxima sont obtenus ½ heure après l'injection. A doses égales, les concentrations sériques totales de céfazoline et de céfazédone sont beaucoup supérieures à celles des autres céphalosporines de ce groupe, mais ces deux antibiotiques sont aussi très fortement liés aux protéines sériques.

Les préparations de sels peu solubles (benzathine) de céphalosporines ont une faible biodisponibilité (env. 20% pour le céfacétriil) et permettent difficilement d'atteindre des concentrations suffisantes. La persistance des résidus de benzathine-céfalpirine est comparable dans le sérum et le cortex rénal à celle des trihydrates d'ampicilline et d'amoxicilline.

Administration orale: [26] Les céphalosporines de ce groupe ne sont pratiquement pas résorbées par l'intestin. La biodisponibilité du céfacétriil est d'environ 3% lorsqu'il est administré par voie orale chez les veaux. Ce mode d'administration est donc inadéquat.

Administration intramammaire: [20, 25, 26, 29] Les céphalosporines sont absorbées par le tissu mammaire à des vitesses variables selon leur pKa et leur liposolubilité. Par rapport à celle de l'urée, leurs demi-vies sont les suivantes: céfacétriil 0,46, céfalpirine 0,8, céfalaridine 1,38 (par rapport au chloramphénicol respectivement 2,3, 4 et 7).

Le céfacétriil étant très rapidement absorbé par les tissus, le moment de l'injection par rapport à la traite est pratiquement sans importance sur la persistance des taux lactés.

Par un choix judicieux de l'excipient, il est possible de maintenir plus ou moins longtemps ces antibiotiques dans la mamelle selon les besoins.

Effets secondaires

Allergies: [5, 8, 9, 16, 22] Les réactions allergiques peuvent se manifester sous forme de fièvre, d'exanthèmes, d'urticaires. Un choc anaphylactique est plus rare qu'avec la pénicilline. Les allergies sont rarement croisées avec les pénicillines, et les céphalosporines sont souvent données en lieu et place des pénicillines chez les patients allergiques à ces dernières.

Il peut aussi se produire une leucocytopenie allergique réversible.

Réaction locale: [5, 8, 9, 16, 22] L'injection intramusculaire de céphalosporines (surtout céfalothine) est douloureuse. Il peut se produire des indurations aux points d'injections ou des thrombophlébites en cas d'administration intraveineuse.

Néphrotoxicité: [5, 8, 9, 16, 22] La céfalaridine est néphrotoxique lors d'un dosage supérieur à 4 g chez les humains adultes. Les autres céphalosporines peuvent aggraver une atteinte rénale déjà existante lors de dosage élevé ou d'association avec des ami-

noglucosides. Par contre, la céfaloridine semble diminuer la toxicité rénale de la gentamicine, pour autant que les reins soient intacts avant la thérapie.

Hématotoxicité: [9, 22] Les céphalosporines peuvent endommager la surface des érythrocytes (Coombs-test positif) sans pour autant qu'il se produise forcément d'anémies hémolytiques, qui sont très rares.

2. Aminocéphalosporines

Chimie: [5, 8, 9, 22, 24, 25, 29] Les aminocéphalosporines présentent une analogie avec les aminopénicillines. La chaîne latérale, placée en C₇ (R₁) contient aussi un groupe NH₂, d'où un caractère amphotère de ces antibiotiques. Les pKa de la céfalexine sont de 5,3 et 7,8, ceux de la céfaloglycine de 4,9 et 7,6.

Les chaînes latérales de la céfaloglycine, de la céfalexine et du céfaclor sont identiques à celle de l'ampicilline, celles du céfadroxil et de la céfatrizine à celle de l'amoxicilline, et celles de la céfradine et de la céfroxadine à celle de l'épicilline.

La céfaloglycine est acétylée en C₃, la céfroxadine possède un groupe méthoxy, le céfaclor un atome de chlore, la céfatrizine un anneau triazoté relié au reste de la molécule par un atome de soufre. La céfalexine, la céfradine et le céfadroxil ont un groupe CH₃.

Bactériologie: [8, 9, 22] Les aminocéphalosporines sont un peu moins actives que les céphalosporines classiques, surtout envers les germes gram -. Le céfaclor est de loin le plus actif; il est aussi actif contre les hémophilus influenzae résistant à l'ampicilline et ce, à des concentrations de 3 à 6 mg/l.

Pharmacocinétique: [5, 8, 9, 22, 23, 24, 27, 29] Ces céphalosporines sont les seules à être résorbées par l'intestin. La céfaloglycine est résorbée à 25%, les autres, comme la céfalexine, le céfadroxil, le céfaclor et la céfradine, qui ne sont pas estérifiées en C₃ sont résorbées à 70% ou plus. Chez les veaux, l'administration simultanée de lait n'a pas d'influence notable sur la résorption.

Chez les humains, les demi-vies de ces céphalosporines sont de moins d'une heure pour la céfradine, le céfaclor et la céfalexine, de 1,3 h pour le céfadroxil, et de 1,5 h pour la céfatrizine. Chez les ruminants, la demi-vie de la céfaloglycine est de 0,9 h. Le probenecide permet d'augmenter les taux et de maintenir plus longtemps des concentrations thérapeutiques.

Les liaisons aux protéines sériques sont de 5 à 10% pour la céfradine, 10 à 20% pour la céfalexine et le céfadroxil, 50% pour le céfaclor et 60 % pour la céfatrizine chez les humains. Chez les ruminants, celle de la céfalexine est de 10 à 15%.

Lorsqu'elles sont injectées par voie intramammaire, la céfaloglycine a une demi-vie de 0,78 par rapport à celle de l'urée et la céfalexine de 0,22. La céfalexine est donc absorbée pratiquement aussi rapidement que le chloramphénicol.

3. Céphalosporines stables de la 2^e génération

Bactériologie et pharmacocinétique: [9, 11, 13, 21, 22] Ce groupe de céphalosporines composé entre autres du céfamandol, du céfuroxim et du céfotiam, se distingue

des céphalosporines classiques surtout par la stabilité aux bêta-lactamases. Il est plus actif que la céfalothine envers les germes gram -, notamment envers les *hémophilus influenzae* (CMI 0,4 à 1,6 mg/l), y compris ceux qui sont résistants à l'ampicilline. Les *pseudomonas* et entérocoques sont totalement résistants, les *bacteroides fragilis* sont très peu sensibles. Le céfamandol est la seule céphalosporine qui agisse sur les staphylocoques résistants aux pénicillines du groupe de la méthicilline. Un antibiogramme individuel est nécessaire pour ces céphalosporines à cause de leur différence d'activité.

Ces céphalosporines ne sont pas résorbées par voie orale. Chez les humains, les demi-vies sont de 45 minutes pour le céfotiam, de 50 minutes pour le céfamandol et de 70 minutes pour le céfuroxim. Chez les chiens, la demi-vie du céfamandol est de 30 minutes.

La liaison aux protéines sériques est de 20% pour le céfuroxim, 40% pour le céfotiam et 67% pour le céfamandol chez les humains, et 42% pour le céfamandol chez les chiens.

Le dosage habituel chez les humains adultes est de 3 à 6 g par jour en 3 injections iv, im avec 0,5% de lidocaïne, ou en perfusion.

4. Céphalosporines stables de la 3^e génération

Chimie, bactériologie et pharmacocinétique: [7, 9, 19, 22] Ce groupe est composé du céfotaxime, du ceftizoxime, du cefmenoxime, du ceftriaxone, du ceftazidime et du cefoperazone. Pour les 4 premiers cités, la chaîne latérale (R₁) est identique (groupe méthoximiniothiazolacétylé). Le groupe méthoximino du ceftazidime est substitué.

Ces céphalosporines ont une très grande stabilité envers les bêta-lactamases. L'activité sur les germes gram - est plus grande que celle des groupes présentés ci-dessus. Par contre l'activité envers les staphylocoques est plus faible que celle de la céfalothine. Ces antibiotiques sont inactifs sur les entérocoques et *clostridium difficile*. Les *pseudomonas* sont plus ou moins sensibles à ce groupe de céphalosporines. Le ceftazidime et le cefoperazone agissent le mieux contre ces germes. Les céphalosporines de la 3^e génération sont très actives sur les *klebsiella pneumoniae*, *enterobacter aerogenes*, *proteus vulgaris* (CMI inférieures à 1 mg/l).

Les céphalosporines de 3^e génération ne sont pas résorbées par l'intestin et doivent être données par voie parentérale.

Les demi-vies sont de 1 heure pour le cefotaxime, 1,15 h pour le ceftizoxime, 1,8 h pour le ceftazidime et le cefoperazone et 6,4 à 8 heures pour le ceftriaxone qui est la seule céphalosporine avec une demi-vie si longue. Le prolongement de la demi-vie est dû à un ion énolate en position C₃.

Les liaisons aux protéines de ces céphalosporines sont de 97% pour le ceftriaxone, 90% pour le cefoperazone, 40% pour le cefotaxime, 30% pour le ceftizoxime et 10% pour le ceftazidime.

Le dosage habituel est de 2 à 4 g par jour en 2 à 3 injections, sauf pour le ceftriaxone qui n'est donné qu'une fois par jour. Le ceftriaxone, très fortement lié aux protéines, provoque plus souvent des allergies que les autres céphalosporines.

5. Cefsulodine

Bactériologie, chimie et pharmacocinétique: [3, 9, 11, 22] La cefsulodine est une céphalosporine de la 2^e génération dont le spectre d'action est limité aux pseudomonas, staphylocoques, pneumocoques et gonocoques. Les germes gram – sont résistants.

La chaîne latérale (R₁) est la même (sulfophenyl) que celle de la sulbénicilline (sulfoxy-pénicilline), pénicilline active contre les pseudomonas.

La cefsulodine n'est pas résorbée par l'intestin, sa demi-vie est de 1,5 h, la liaison aux protéines sériques est de 30%.

Le dosage de la cefsulodine est de 2 à 6 g par jour en 2 à 3 administrations sous forme de perfusions courtes, d'injections iv ou im (0,5% de lidocaine).

6. Céphamycines

Chimie, bactériologie et pharmacocinétique: [1, 3, 9, 11, 22] Les céphamycines ou 7-méthoxy-céphalosporines possèdent un groupe méthoxy en position C_{7α} (le 3^e site de substitution des céphalosporines). Le premier représentant des céphamycines est la céfoxitine (2^e génération). Les autres sont le céfotétane, le cefméta-zol, le SQ 14359 et le SK & F 73678. Les 3 derniers cités ont en position C₃ un groupe 1 méthyl-1H-tétrazol-5-yl-thiométhyl, que l'on trouve aussi dans le céfamandole, le cefmenoxime, le cefoperazone et le lamoxactame.

Ces céphalosporines ont une très grande stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases. Elles sont plus actives contre les colibacilles et proteus mirabilis que la cefazoline. En plus elles inhibent les proteus indole-positifs, klebsiella pneumoniae, serratia et providentia. Il faut noter l'activité des céphamycines sur le bacteroides et leur stabilité envers les bêta-lactamases du bacteroides fragilis. Ces céphalosporines ont une bonne activité sur les anaérobies, elles sont peu actives sur les staphylocoques, les streptocoques et hemophilus. Le cefméta-zol a cependant une meilleure activité sur le staphylocoque que les autres céphamycines et que les céphalosporines de 3^e génération. Les pseudomonas et entérocoques sont toujours résistants.

Les céphamycines ne sont pas résorbées par l'intestin. Les demi-vies sont de ¾ heure pour la céfoxitine, 3 heures pour le céfotétane et ¾ à 1 heure pour le cefméta-zol. Les liaisons aux protéines sont respectivement de 50%, 90% et 85%.

Le dosage en médecine humaine est de 3 fois 1 à 2 g par jour chez les adultes, en injections ou perfusions iv ou en injections intramusculaires avec 0,5% de lidocaine.

7. Oxacephem

Chimie, bactériologie et pharmacocinétique: [1, 3, 7, 9, 22] Le lamoxactame (moxalactame), seul oxacephem est une céphalosporine apparentée aux céphamycines par la présence du groupe méthoxy en position C_{7α}. Elle en diffère par l'atome d'oxygène au lieu de l'atome de soufre en position 1. Le lamoxactame est donc un oxa-bêta-lactame.

L'activité antibactérienne du lamoxactame se rapproche de celle des céphalosporines de 3^e génération, mais avec une meilleure action sur les *Bacteroides fragilis*, comme les céphamycines.

Le lamoxactame est très peu actif sur les staphylocoques et moins actif que la cefsulodine, le ceftazidime et le cefoperazone sur les *Pseudomonas*. Les entérocoques et *Clostridium difficile* sont résistants.

Cet antibiotique n'est pas résorbé par voie orale. Sa demi-vie est un peu supérieure à 2 heures et sa liaison aux protéines sériques est de 40%. Le dosage en médecine humaine est de 2 à 4 g par jour en 2 à 3 administrations.

Conclusions pour la pratique

Résumé des particularités principales: Les céphalosporines sont des antibiotiques de la famille des bêtalactames. Elles sont au nombre d'une trentaine environ. Le noyau, l'acide 7-aminocéphalosporanique, possède 3 sites pour les substitutions. Une classification de ces antibiotiques selon leur structure chimique, leur pharmacocinétique ou leur spectre d'action est difficile car il existe de nombreux recouvrements.

D'une manière générale, les céphalosporines classiques et les céphalosporines orales ont un spectre d'action voisin de celui de l'ampicilline. Elles sont très actives contre les staphylocoques (y compris ceux qui produisent de la pénicillinase), les streptocoques A et B, *Clostridium perfringens*, *Listeria*, *B. subtilis*, *C. diphtheriae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *A. israelii*.

Elles ont une activité variable contre les colibacilles, salmonelles et contrairement à l'ampicilline qui est inactive, aussi contre les klebsielles. Par contre, à quelques exceptions près les céphalosporines sont inactives sur les entérocoques.

Les autres germes résistants aux céphalosporines classiques sont les *Pseudomonas*, *Proteus* indole-positifs, enterobacters, *Bacteroides fragilis*, *Nocardia*, acinetobacters, *Serratia*, *Providentia*, moraxelles, brucelles et mycoplasmes. La céfalothine est inactive sur les *Pasteurella multocida*.

Les CMI des germes gram + sont en général inférieures à 1 mg/l, celles des germes gram - sensibles comprises entre 1 et 20 mg/l pour les céphalosporines classiques. Les céphalosporines orales sont moins actives.

Les céphalosporines de 2^e génération du groupe du cefuroxime sont relativement stables envers les bêtalactamases des germes gram - . Elles sont en général actives sur les *Haemophilus influenzae* y compris ceux qui sont résistants à l'ampicilline. Les *Pseudomonas* et entérocoques sont résistants. Le céfamandole est la seule céphalosporine active sur les staphylocoques résistants à la méthicilline.

Les céphalosporines de 3^e génération du groupe du céfotaxime se caractérisent par une grande stabilité aux bêtalactamases et leur action sur les *Klebsiella pneumoniae*, enterobacters aerogenes et *Proteus vulgaris*. Le ceftazidime et cefoperazone sont actifs sur les *Pseudomonas*. Les céphalosporines de ce groupe sont moins actives que la céfalothine sur les staphylocoques.

La cefsulodine n'est pratiquement active que sur les *Pseudomonas*. Les céphamycines sont extrêmement stables envers les bêtalactamases. Elles sont actives sur le

bacteroides fragilis. Les staphylocoques, streptocoques et hemophilus sont peu sensibles. Les entérocoques et pseudomonas sont toujours résistants.

Le lamoxactame a un spectre semblable à celui des céphamycines, avec en plus une certaine activité sur les pseudomonas.

L'élimination des céphalosporines est très rapide. Les demi-vies sont en général comprises entre 0,5 et 2 heures chez les humains. Les composés acétylés en C₃ ont les demi-vies les plus courtes. Seul le ceftriaxone a une demi-vie de 6 à 8 heures due au ion énolate en C₃. La liaison aux protéines sériques est très variable d'une céphalosporine à l'autre et est comprise, chez les humains, entre 10% pour le ceftazidime et 97% pour le ceftriaxone.

Le volume de distribution des céphalosporines correspond au liquide extracellulaire.

Les effets secondaires sont des allergies, une néphrotoxicité pour la céphaloridine et surtout des douleurs et indurations lors d'injections intramusculaires ou des thrombophlébites lors d'injections intraveineuses.

Chez les animaux la pharmacocinétique de quelques céphalosporines examinées se présente comme suit: tableau 2

Tableau 2: Demi-vie et liaison protéinique de quelques céphalosporines chez les ruminants et les chiens

	Ruminants		Chiens	
	t _{1/2} (h)	liaison (%)	t _{1/2} (h)	liaison (%)
Céfalothine			0,7	
Céfaloridine	0,6	6	0,5	10
Céfazoline			1,2	34
Céfacétriil	0,7	env. 30		24
Céfalexine		12		
Céfaloglycine	0,9			
Céfamandole			0,5	42

Chez les bovins, les constantes de la pharmacocinétique du céfacétriil au dosage de 8,5 mg/kg sont les suivantes (valeurs recalculées à partir de [10] et [26]: A = 44 mg/l, B = 11,8 mg/l, $\alpha = 2,76 \text{ h}^{-1}$, $\beta = 0,997 \text{ h}^{-1}$, $V_p = 0,147 \text{ l/kg}$, $V_d = 0,3 \text{ l/kg}$, $V_t = 0,153 \text{ l/kg}$, $V_d\beta = 0,72 \text{ l/kg}$, $K_{el} = 2,03 \text{ h}^{-1}$, $t_{1/2}\beta = 0,7 \text{ h}$, $t_{1/2}\alpha = 0,25 \text{ h}$, $t_{1/2K_{el}} = 0,34 \text{ h}$.

t_{1/2} absorption mammaire = 0,46 fois t_{1/2} absorption mammaire de l'urée.

Conséquences pour le praticien: En médecine humaine, les céphalosporines classiques ont été rapidement dépassées et ne trouvent maintenant presque plus d'indication [22]. La céfaloridine n'est plus du tout utilisée. Les aminocéphalosporines, bien que moins actives, sont appréciées par le fait que ce sont les seules céphalosporines qui peuvent être données par voie orale. Ces deux groupes de céphalosporines sont utilisés en cas d'allergie à la pénicilline principalement [9, 18, 22].

Les céphalosporines de 2^e et 3^e génération, ainsi que les céphamycines sont des antibiotiques de réserve [9, 18, 22], utilisés lors d'infections à germes résistant aux pé-

nicillines ou lors d'infections graves à germe inconnu. Dans ce dernier cas, elles sont souvent associées (jamais mélangées) à des aminoglycosides. Il faut cependant noter qu'un traitement aux céphalosporines de 3^e génération peut sélectionner les entérocoques.

En médecine humaine, le dosage des céphalosporines est en général compris entre 2 et 8 g par jour pour les adultes, en 2 à 4 administrations, sauf pour le ceftriaxone qui n'est donné qu'une fois par jour. Les injections intramusculaires sont faites dans une solution de lidocaïne.

Au moment de la rédaction, aucune céphalosporine n'est sur le marché vétérinaire en Suisse. Si toutefois elles y parvenaient, il faudrait éviter les erreurs commises avec l'ampicilline ou l'association triméthoprime-sulfamidé [2, 14, 15], et n'utiliser les céphalosporines classiques que comme antibiotiques de réserve. Rappelons que, même avant leur utilisation, il existe de nombreuses résistances parmi les germes gram - (colibacilles [12]). Les autres groupes de céphalosporines seront réservés exclusivement à l'usage de la médecine humaine.

Résumé

Les céphalosporines sont des antibiotiques de la classe des bêta-lactames. Par la diversité de leurs structures chimiques, activités bactériologiques et pharmacocinétiques, il existe plusieurs façons de les classer. Nous avons choisi la classification suivante: a) céphalosporines classiques b) amino-céphalosporines c) céphalosporines stables de 2^e génération d) céphalosporines stables de 3^e génération e) céphalosporine contre pseudomonas f) céphamycines g) oxacephem.

Les céphalosporines classiques et les amino-céphalosporines ont un spectre d'action et une activité (CMI) voisins de ceux de l'ampicilline. Les principales différences sont leur stabilité aux bêta-lactamases des staphylocoques, leur action fréquente sur les klebsielles et la résistance des entérocoques.

Les céphalosporines de 2^e génération ont une stabilité partielle aux bêta-lactamases des germes gram - et ont une activité plus sûre sur l'hémophilus influenzae.

Les céphalosporines de 3^e génération, les céphamycines et le lamoxactame ont une très grande stabilité aux bêta-lactamases. Par contre leur activité sur les staphylocoques est faible.

La cefsulodine n'est active pratiquement que sur les pseudomonas. Mis à part le ceftriaxone qui a une demi-vie de 6 à 8 heures chez les humains, la vitesse d'élimination et le volume de distribution sont comparables à ceux des pénicillines. Les céphalosporines acétylées en C₃ sont éliminées le plus rapidement. La liaison aux protéines est très variable. Seules les aminocéphalosporines peuvent être données par voie orale.

Les effets secondaires principaux des céphalosporines sont les réactions locales aux points d'injections et la néphrotoxicité de la céphaloridine surtout. Les allergies sont plus rares qu'avec les pénicillines.

En médecine humaine, les céphalosporines classiques et les aminocéphalosporines sont une alternative aux pénicillines en cas d'allergie à ces dernières. Les autres céphalosporines sont des antibiotiques de réserve pour les infections graves résistant à d'autres anti-infectieux ou lors d'infections à germes inconnus (une association avec des aminoglycosides est fréquente).

En médecine vétérinaire, les céphalosporines classiques pourraient éventuellement être utilisées exceptionnellement (comme antibiotiques de réserve). Les autres céphalosporines seront réservées exclusivement à l'usage de la médecine humaine.

Zusammenfassung

Die Cephalosporine (CS) sind Beta-Lactame. Sie können auf verschiedene Art klassifiziert werden je nach ihrer chemischen Struktur, ihrer Wirksamkeit und ihrer Kinetik. Wir wählten fol-

gende Einteilung: a) klassische CS b) Amino-CS c) stabile CS der zweiten Generation d) stabile CS der dritten Generation e) CS gegen *Pseudomonas* f) Cephamicine g) Oxacephem.

Die klassischen CS und die Amino-CS haben ein Spektrum von Wirksamkeit und Wirkungsstärke (MHC) ähnlich jenem von Ampicillin. Sie unterscheiden sich von diesem durch ihre Beständigkeit gegenüber den Beta-Lactamasen der Staphylokokken, ihre Wirksamkeit gegen *Klebsiella* spp. und ihre Wirkungslosigkeit gegen Enterokokken.

Die CS der zweiten Generation sind besonders widerstandsfähig gegen Beta-Lactamasen der gramnegativen Keime und haben eine zuverlässigere Wirkung auf *Haemophilus influenzae*.

Die CS der dritten Generation, die Cephalomycine und Lamoxactam sind sehr widerstandsfähig gegen Beta-Lactamasen. Jedoch ist ihre Wirkung auf Staphylokokken schwach. Cefsulodin ist praktisch nur gegen *Pseudomonas* wirksam.

Mit Ausnahme von Ceftriaxon ($t_{1/2} = 6-8$ h beim Menschen) sind Eliminationsrate und Verteilungsvolumen vergleichbar jenen der Penizilline. Die bei C_3 azetylierten CS werden am schnellsten ausgeschieden. Die Bindung an Plasmaproteine ist sehr unterschiedlich. Nur die Amino-CS können oral verabreicht werden.

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind lokale Reizung und (besonders beim Cephaloridin) die Nephrotoxizität. Allergische Reaktionen sind seltener als bei Penizillinen.

In der Humanmedizin sind die klassischen CS und die Amino-CS Alternativen für die Penizilline bei Allergie gegen die letzteren. Die anderen CS bleiben schweren Infektionen vorbehalten, die anderen antibakteriellen Mitteln widerstehen und für Infektionen mit unbekanntem Erregern (Kombinationen mit Aminoglycosiden werden häufig verwendet). In der Tiermedizin mögen die klassischen CS gelegentlich für besondere Fälle in Anwendung kommen. Die übrigen sind der Humanmedizin zu reservieren.

Riassunto

Le cefalosporine (CS) sono Beta-lattami. Esse possono essere classificate in diversi modi secondo la loro struttura chimica, la loro azione e la loro cinetica. Abbiamo scelto la seguente suddivisione: a) CS classiche, b) amino-CS, c) CS stabili della seconda generazione, d) CS stabili della terza generazione, e) CS contro le *Pseudomonas*, f) Cefamicine, g) Oxacephem.

Le CS classiche e le amino-CS hanno uno spettro di azione e di intensità attiva (MHC) simili a quello dell'ampicillina. Si differenziano da questo per la loro resistenza di fronte alle Beta-lattamasi degli stafilococchi, la loro azione contro le *klebsielle* spp. e la mancanza di azione contro gli enterococchi.

Le CS della seconda generazione sono particolarmente resistenti contro le Beta-lattamasi dei germi gramnegativi ed hanno una attendibile azione contro *Haemophilus influenzae*.

Le CS della terza generazione, le Cefalomicine e Lamoxactam sono molto resistenti contro le Beta-lattamasi. Tuttavia la loro azione contro gli stafilococchi è debole. La Cefsulodin è praticamente solo attiva contro le *Pseudomonas*.

Ad eccezione del Ceftriaxon ($t_{1/2} = 6-8$ h nell'uomo) i tassi di eliminazione ed il volume di diffusione sono simili a quelli della penicillina. Il CS acetilizzato con C_3 è eliminato il più rapidamente. L'unione alla proteina plasmatica è molto variabile. Solo le amino-CS possono essere somministrate per via orale.

Gli effetti secondari più importanti sono l'infiammazione locale e (specialmente con cefalodrina) la nefrotossicità. Reazioni allergiche sono più rare che con le penicilline.

In medicina umana le CS classiche e le amino-CS sono un'alternativa per la penicillina e le sue allergie. Le altre CS sono destinate per infezioni gravi resistenti ad altri mezzi antibatterici e per infezioni da agenti sconosciuti (combinazioni con aminoglicosidi sono spesso usate). In medicina veterinaria le CS classiche vengono usate generalmente per casi speciali. Le altre sono da riservare alla medicina umana.

Summary

The cephalosporins (c's) are beta-lactam compounds. They can be classified in different ways according to their variable structure, activity and kinetics. For the present purpose they are

grouped as follows: a) classical c's, b) amino-c's, c) stable c's of the 2nd generation, d) stable c's of the 3rd generation, e) c's against pseudomonas, f) cephamycins, g) oxacephem.

The classical c's and the amino-c's have a spectrum of activity and potency (MIC) similar to those of ampicillin. They differ from it by their resistance to beta-lactamases of staphylococci, their activity towards *Klebsiella* spp. and their ineffectiveness against enterococci.

The c's of the 2nd generation are partially resistant to beta-lactamases of gram negative germs and have a more reliable action on *Haemophilus influenzae*.

The c's of the 3rd generation, the cephalomycins and lamoxactam are very resistant to beta-lactamases. However, their action on staphylococci is weak. Cefsulodin is practically active only against pseudomonas.

Except for ceftriaxon ($t_{1/2} = 6-8$ h in man) the rate of elimination and the volume of distribution are comparable to those of the penicillins. The c's acetylated at C₃ are eliminated fastest. The binding to plasma proteins is very variable. Only the amino-c's can be given orally.

The main side effects are local irritation and (particularly in cephaloridin) nephrotoxicity. Allergic reactions are less frequent than with penicillins.

In human medicine the classical c's and the amino-c's are alternatives for penicillins in case of allergy towards the latter. The other c's are reserved for serious infections resistant to other antibacterials and for infections with unknown organisms (combinations with aminoglycosides are frequently used). In veterinary medicine the classical c's might come into use eventually for exceptional cases. The others should be reserved for human medicine.

Bibliographie

- [1] *Bader H.*: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Edition Medizin. Weinheim. Deerfield Beach, Florida. Basel (1982). – [2] *Bertschinger H. U.*: Gedanken zur zukünftigen Anwendung antimikrobieller Stoffe aus der Sicht des Mikrobiologen. Schweiz. Arch. Tierheilk. 125, 267–273 (1983). – [3] *CIBA REVUE*: Impressionen aus Florenz, 12. Internationaler Chemotherapiekongress (1981). – [4] *Glaser U.*: Arzneimittelwechselwirkungen mit antimikrobiellen Substanzen. Dtsch. tierärztl. Wschr. 86, 7 274–280 (1979). – [5] *Goodman Gilman A., Goodman L. S. and Gilman A.*: The pharmacological basis of therapeutics. 6th edition. Macmillan publishing, New York (1980). – [6] *Lang E.*: Antibiothérapie, un guide pratique, édité par Sandoz SA, Département pharmaceutique, division suisse Bâle (1973). – [7] *Modai J.*: Acquisitions récentes en antibiothérapie. Méd. et Hyg. 41, 986–989 (1983). – [8] *Neugebauer J. und Morant J.*: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz Band 1 und 2 und Suppl. Verlag Documed AG Basel (1982). – [9] *Neuman M.*: Antibiotika-Kompendium. Verlag Hans Huber Bern. Stuttgart, Wien (1981). – [10] *Nosuw 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). – [11] *O'Callaghan C. H. et Richmond M. H.*: Beta-lactamase resistant cephalosporins. Revue Suisse de Médecine PRAXIS 69, 719–727 (1980). – [12] *Penseyres J.-H.*: Empfindlichkeit und Resistenz verschiedener bakterieller Erregerspezies tierischer Herkunft gegenüber verschiedenen antimikrobiellen Substanzen. Thèse Berne (1980). – [13] *Peterson L. R., Gerding D. N., McLinn D. and Hall W. H.*: Prediction of peak penicillin and cephalosporin concentrations in canine serum as derived from in vitro serum and tissue quantitative protein binding. J. Antimikrob. Chemother. 5, 219–227 (1979). – [14] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies – 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. Schweiz. Arch. Tierheilk. 126, 65–81 (1984). – [15] *Pohl P.*: Effets et conséquences de l'antibiosupplémentation sur la résistance des entérobactéries du bétail. Schweiz. Arch. Tierheilk. 125, 233–243 (1983). – [16] *Powers T. E. and Garg R. C.*: Pharmacotherapeutics of newer penicillins and cephalosporins. JAVMA 176, 10 (2) 1054–1060 (1980). – [17] *Reber H.*: Antibiotikatherapie. Revue Suisse de médecine PRAXIS 70, 585–594 (1981). – [18] *Regamey C. et Widmer J.*: Notre choix actuel d'antibiotiques (été 1982) Revue thérapeutique 39, 708–716 (1982). – [19] *ROCHE*: Rocephin/1 × pro Tag, parenterales Cephalosporin, das erste langwirkende beta-lactam-Antibiotikum, das erste einmal täglich zu verabreichende Cephalosporin. F. Hoffmann-La Roche & Co. AG Basel (1982). – [20] *Schlupe J. und Heim H.*: Ausscheidung in der Milch von Cefacetril und Penicillin G nach intramammärer Appli-

kation zu verschiedenen Zeitpunkten. Schweiz. Arch. Tierheilk. 122, 39–43 (1980). – [21] Simon C.: Pharmacokinetik von Cefuroxim im Vergleich zu Cefalothin. Revue Suisse de Médecine PRAXIS 69, 870–874 (1980). – [22] Simon C. und Stille W.: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. F. K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York (1982). – [23] Ziv G. and Sulman F. G.: Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. Antimikrob. Agents and Chemother. 2, 206–213 (1972). – [24] Ziv G., Shani J. and Sulman F. G.: Pharmacokinetic evaluation of penicillin and cephalosporin derivatives in serum and milk of lactating cows and ewes. Am. Vet. Res. 34, 1561–1565 (1973). – [25] Ziv G. and Sulman F. G.: Absorption of antibiotics by the bovine udder. J Dairy Science 58, 1637–1644 (1975). – [26] Ziv G. and Nouws J. F. M.: Clinical pharmacology of cephacetrile in ruminants, Zbl. Vet. Med. B 24, 798–811 (1977). – [27] Ziv G., Nouws J. F. M., Groothuis D. G. and Van Miert A. S. J. P. A. M.: Effects of probenecid and milk on serum concentration of three oral cephalosporins in calves. Refuah Vet 35, 147–152 (1978). – [28] Ziv F.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy I: Parenteral treatment. Vet. Med./Small anim. Clin. 75, 277–290 (1980). – [29] Ziv G.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 3: 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, Biokema SA et Ciba-Geigy AG, grâce à qui nous avons obtenu la documentation nécessaire à ce travail.

Régistration du manuscrit: 7 juin 1983

VERSCHIEDENES

Le Musée du Cheval – Château de La Sarraz

Le Musée du Cheval occupe un site merveilleux. Celui sur lequel fut érigé il y a plusieurs siècles le Château de La Sarraz où tout est encore empreint de ce qui faisait le charme d'une vie étrangère au moteur.

Il y eut certainement une civilisation du cheval née il y a plusieurs millénaires. Cette civilisation disparaît peu à peu avec la suppression de la traction hippomobile dans les campagnes et celle de la cavalerie dans les forces armées.

Restent, bien entendu, les sports hippiques nombreux et variés, mais qui ne sauraient donner l'image de ce que fut, jadis et naguère, le cheval au service de l'homme après que celui-ci l'eut pansé, ferré et dressé à des fins utilitaires.

C'est essentiellement pour cette raison que fut créé le Musée du Cheval. Tout un patrimoine sera ainsi sauvé alors qu'il était menacé d'une perte et d'un oubli certains.

Inauguré le 28 mai 1982, le Musée du Cheval n'est pas terminé. Mais le sera-t-il un jour? Car il n'est de mois où il ne s'enrichit de nouveaux objets, de nouvelles curiosités et de nouveaux documents.

A vrai dire, aucun de ses secteurs ne présente et ne présentera un caractère complet. L'option prise est celle d'une complémentarité des musées ruraux, militaires, voire scientifiques, qui contiennent des choses rares se rapportant au cheval, mais qui ne fournissent pas, sur ce compagnon, les renseignements propres à défendre sa cause.

Par conséquent, le Musée du Cheval est plus pédagogique qu'artistique. Il fait une large part aux textes explicatifs. Il fait œuvre de vulgarisation des valeurs qui furent celles d'une époque où florissait la haute et noble tradition de l'art équestre.

En un tel domaine, réaliser c'est choisir.