

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: 129 (1987)

Artikel: L'usage de la gentamicine en médecine vétérinaire : une revue de la littérature

Autor: Riond, J.-L. / Rivière, J.E.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-593296>

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: 12.01.2026

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

Schweiz. Arch. Tierheilk. 129, 565–583, 1987

Laboratory of Toxicokinetics, Department of Anatomy, Physiological Sciences and Radiology,
School of Veterinary Medicine, North Carolina State University

L'usage de la gentamicine en médecine vétérinaire: une revue de la littérature

par J.-L. Riond¹ et J.E. Rivière²

Introduction

Parmi les aminosides, la gentamicine occupe une place intéressante. Cet antibiotique fut identifié pour la première fois en 1963 par *Weinstein et alii*. La gentamicine est extraite des produits de fermentation de *Micromonospora purpurea* et *Micromonospora echinospora*. L'usage de la gentamicine a récemment supplanté celui d'autres aminosides jusqu'ici couramment employés: streptomycine, dihydrostreptomycine, kanamycine et néomycine. La néomycine est le plus toxique des aminosides et pour cette raison n'est utilisée que topiquement sur la peau ou oralement puisqu'elle n'est pratiquement pas absorbée par la voie cutanée ou la muqueuse intestinale. La streptomycine, la dihydrostreptomycine et la kanamycine sont relativement plus ototoxiques que les autres aminosides. D'autre part, le nombre d'organismes résistants à la streptomycine et à la kanamycine a fortement augmenté depuis leur usage en thérapeutique. Les aminosides introduits en médecine humaine après la gentamicine sont, dans l'ordre chronologique, la tobramycine, la sisomicine, l'amikacine et la nétilmicine. L'amikacine et, dans une moindre mesure, la nétilmicine sont des dérivés semisynthétiques efficaces contre des organismes résistants à la gentamicine. Des études comparatives chez l'homme ont démontrés que l'amikacine et la nétilmicine sont relativement moins néphrotoxiques et également ou moins ototoxiques que la gentamicine (*Kahlmeter et Dahlager*, 1984). Certains hôpitaux humains réservent l'usage de l'amikacine aux bactéries résistantes à la gentamicine, alors que ceux qui emploient l'amikacine comme aminoside de première ligne n'ont pas observé de développement substantiel de résistance à cet antibiotique (*Siegenthaler et al.*, 1986).

Chimie

La gentamicine est composée de deux sucres aminés: purpurosamine et garosamine et un aminocyclitol en position centrale: deoxystreptamine. Ces trois molécules sont

¹ Certaines portions du contenu de cet article font partie de la thèse de maîtrise (MS) de l'auteur.

² Adresse de correspondance: Prof. Dr. J.E. Rivière, Laboratory of Toxicokinetics, Department of Anatomy, Physiological Sciences and Radiology, School of Veterinary Medicine, North Carolina State University, 4700 Hillsborough Street, Raleigh, NC, 27606, USA.

liées par des atomes d'oxygène (liaison glucoside). Les préparations de gentamicine sont en fait composées d'un complexe d'antibiotiques aux structures voisines, différant par le nombre de méthylations en position 6¹ du purpurosamine: le composé C₁ possède deux groupes méthyls, C₂ en a 1, et C_{1a} n'est pas méthylé. Les préparations commerciales du sulfate de gentamicine contiennent entre 25% et 50% de gentamicine C₁, entre 15% et 40% de C_{1a} et entre 20% et 50% de C₂. Le poids moléculaire moyen est 463 g/mole (Rivière, 1985). Les molécules, peu lipophiles, sont stables en solution aqueuse sur un grand écart de pH et sont résistantes à la thermodegradation. La gentamicine est une base faible avec un pKa d'environ 8 et par conséquent se trouve sous la forme d'un polycation à un pH physiologique. Le caractère cationique dérivé de groupes ionisables est un facteur majeur de l'interaction des aminosides avec les membranes biologiques.

Pharmacologie

1. *Absorption*: En tant que cations fortement polarisés, les aminosides ne traversent pas facilement les membranes biologiques. La quantité absorbée après administration orale est pratiquement nulle. Cependant, lors d'inflammation de la paroi intestinale, une absorption importante peut avoir lieu (*Last et Sherlock*, 1960; *Greenberg et Momary*, 1965). L'aérosolisation ne permet pas de détecter des concentrations de gentamicine dans le sérum chez le chien (*Rivière et al.*, 1981a). L'administration intratrachéale chez les moutons résulte en des concentrations détectables dans le sérum, mais peu importantes (*Wilson et al.*, 1981). L'absorption après injection intramusculaire est rapide chez les vaches avec un temps de demi-vie d'absorption de $0,6 \pm 0,3$ (ds) heures et une biodisponibilité de 92% (*Haddad et al.*, 1986a). Des valeurs semblables ont été établies chez des ponettes: le temps de demi-vie pour l'absorption est 0,6 heures et la biodisponibilité 87% (*Haddad et al.*, 1985). La biodisponibilité après administration sous-cutanée ne diffère pas de celle de la voie intramusculaire chez le cheval (*Gilman et al.*, 1987). Chez les bovins, l'emploi intrautérin de la gentamicine résulte en une concentration élevée dans l'endomètre avec une biodisponibilité de 29% (*Al-guedewy et al.*, 1983), ou 39% (*Haddad et al.*, 1986b). Cette biodisponibilité est assez importante pour causer des problèmes de résidus dans la carcasse et le lait. Une concentration maximale est obtenue entre 30 et 90 minutes après une injection intramusculaire en fonction de la masse musculaire et de l'apport sanguin.

2. *Distribution*: A cause de leur nature polaire, les aminosides sont pratiquement exclus du compartiment intracellulaire. Cependant, des concentrations satisfaisantes peuvent être obtenues dans le liquide interstitiel représentant 17–30% des concentrations sériques totales (*Neu*, 1982). Des concentrations thérapeutiques sont atteignables dans la cavité abdominale et thoracale, et dans la synovie (*Brown et al.*, 1982; *Bowman et al.*, 1986). La pénétration dans le myomètre et la lumière utérine après administration intraveineuse ou intramusculaire est bonne chez le cheval (*Pedersoli et al.*, 1985) et la vache (*Al-guedewy et al.*, 1983; *Haddad et al.*, 1987). La pénétration dans les sécrétions bronchiales est modérée (*Pennington et Reynolds*, 1975); il est donc recommandé d'uti-

liser des doses élevées pour le traitement des pneumonies. Des concentrations thérapeutiques ne sont pas obtenues dans le lait à la suite d'administrations intramusculaires multiples chez les vaches (*Ziv et Sulman, 1974; Haddad et al., 1987*). Cependant, les concentrations obtenues dans le lait peuvent représenter des problèmes de résidus durant 24 heures après la dernière administration. La pénétration dans le système nerveux central (*Briedis et Robson, 1978*) et dans l'œil (*Golden et Coppel, 1970*) est faible, mais des doses thérapeutiques peuvent être obtenues après application sous-conjonctivale, intravitréale, intrathécale et intraventriculaire (*Neu, 1982*). La liaison aux protéines plasmiques, principalement à l'albumine, varie entre 10% et 20% (*Neu, 1982; Rivière et al., 1985*). Une accumulation et séquestration de la gentamicine a lieu dans le cortex rénal (*Luft et Kleit, 1974; Aronoff et al., 1983*), ainsi que dans l'endolymph et la périlymphe de l'oreille interne (*Tran Ba Huy et al., 1983*) contribuant à la néphrotoxicose (*Schentag et al., 1982*) et à l'ototoxicose (*Wersäll et al., 1969*).

3. *Elimination*: Les aminosides sont sécrétés non métabolisés par filtration glomérulaire rénale. Les concentrations urinaires sont donc élevées pendant le jour qui suit une dose (*Schentag et al., 1977a; Rivière 1985*). Une récupération complète dans les urines de la dose administrée est possible si les urines sont collectées pendant plusieurs jours (*Schentag et al., 1977a; Haddad et al., 1987*). La clairance biliaire et salivaire représente moins de 1% de la clairance systémique chez le mouton (*Brown et al., 1985*).

De nombreux auteurs ont tenté d'élucider si la gentamicine est filtrée ou reabsorbée au niveau du tubule rénal (*Whelton et Solez, 1982 et 1983*). La preuve d'une pénétration à travers la membrane baso-latérale de la cellule tubulaire a été apportée in vitro par la technique des tranches de cortex rénal chez les rats et les chiens (*Pastoriaz-Munoz et al., 1979; Bennet et al., 1982; Rivière et al., 1985*). L'incorporation de la gentamicine au pôle baso-latéral est indépendante du système de transport des bases et acides organiques (*Fabre et Desousa, 1980*). Le fait que la captation de la gentamicine est plus importante dans le rein isolé perfusé filtrant que le rein isolé perfusé nonfiltrant supporte le concept que l'incorporation in vivo a lieu en majorité par la lumière du tubule proximal (*Collier et al., 1979*). La détermination de l'excrétion fractionnelle (EF) de la gentamicine (rapport clairance systémique/filtration glomérulaire) peut donner une indication d'une réabsorption ou une sécrétion nette au niveau du tubule. L'excrétion fractionnelle était $0,84 \pm 0,07$ chez le mouton (*Bennet et al., 1983*), $0,82 \pm 0,04$ chez des chiens bâtards (*Chiu et al., 1976*), $0,84 \pm 0,07$ chez l'homme (*Gyselynck et al., 1971*), mais $1,22 \pm 0,08$ chez des chiens Beagles (*Rivière et al., 1985*). On peut constater que dans l'étude chez les chiens Beagles, l'inuline a été utilisée pour estimer le débit de filtration glomérulaire, alors que la créatinine ou l'EDTA ont été utilisés dans les autres cas. Lorsque la clairance de l'inuline est utilisée dans l'étude de *Gyselynck*, l'excrétion fractionnelle devient $1,22 \pm 0,14$. De plus, l'interprétation de la clairance systémique de la gentamicine est difficile en raison de la séquestration dans le cortex rénal (*Rivière, 1982a*). L'EF était inférieure à 1 au début d'un régime multiple et s'accroît à une valeur steady state > 1 (*Schentag et al., 1977a*) suggérant une captation au pôle luminal jusqu'à saturation des sites d'attache de la cellule suivie par une sécrétion nette probablement par exocytose ou nécrose cellulaire.

Paramètres pharmacocinétiques

La disposition de la gentamicine est décrite optimalement par un modèle à trois compartiments (*Schentag et al.*, 1977abc; *Rivière et Carver*, 1984) défini par l'équation:

$$C_g = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$$

où ABC sont les intercepts, α , β , γ les pentes de la courbe log concentration temps, e la base du logarithme naturel, et t le temps écoulé depuis l'administration. Un modèle à 4 compartiments a été proposé (*Kahlmeter et al.*, 1978; *Brown et al.*, 1986a; *Riond et al.*, 1986). La difficulté de décrire la fin de la courbe par une équation mathématique rend compte des limites de l'analyse pharmacocinétique pour décrire un processus biologique. En fait, les concentrations de la gentamicine dans le sérum sont la résultante de plusieurs phénomènes se déroulant à des cinétiques spécifiques dans les tissus. La fin de la courbe peut être décrite par une double fonction logarithmique (*Brown et al.*, 1986c).

Le temps de demi-vie plasmique de la phase d'élimination est relativement court et du même ordre de grandeur chez les espèces domestiques (Tableau 1). Pour les substances principalement éliminées par le rein, le temps de demi-vie est proportionnel au poids du corps élevé à la puissance 0,25 (*Boxenbaum*, 1982). Dans le cas de la gentamicine, l'équation est la suivante:

$$t_{1/2(\beta)} = 42.3B^{0.249}$$

Tableau 1: Paramètres pharmacocinétiques (moyenne et déviation standard) déterminés après une injection intraveineuse unique chez plusieurs espèces

Espèce	Age	Clairance		Volume de distribution		Temps de demi-vie d'élimination		Références	
		Cl (B)		Vd (SS)		$t_{1/2(\beta)}$			
		(ml/min/kg)		(l/100 kg)		(h)			
		moyenne	dév.st.	moyenne	dév.st.	moyenne	dév.st.		
Homme	adulte	1,2	0,6	19	8	2,2	2,1	<i>Zaske et al.</i> ,	1982a
Homme	adulte	1,0	0,3	45	13	4,0	1,1	<i>Laskin et al.</i> ,	1983
Chat	adulte	1,6	—	18	—	1,3	—	<i>Short et al.</i> ,	1986
Chien	5 mois	4,1	0,6	35*	4	1,0	0,1	<i>Rivière et al.</i> ,	1981
Chien	adulte	3,8	0,6	30	5	1,0	0,1	<i>Rivière et al.</i> ,	1984
Chien	adulte	2,9	0,7	33*	9	1,3	0,1	<i>Baggot</i>	1977
Veau	5 jours	2,4	0,3	38	4	2,0	0,3	<i>Clarke et al.</i> ,	1985
Vache	adulte	1,3	0,2	16	3	1,8	0,2	<i>Haddad et al.</i> ,	1986a
Vache	adulte	1,3	0,3	13	2	1,3	0,2	<i>Clarke et al.</i> ,	1985
Mouton	adulte	1,0	0,2	24	3	2,4	0,5	<i>Brown et al.</i> ,	1985
Mouton	adulte	1,6	0,4	19*	6	1,4	0,1	<i>Wilson et al.</i> ,	1981
Cheval	adulte	0,9	0,2	15	3	3,5	1,3	<i>Bowman et al.</i> ,	1986
Cheval	adulte	1,1	0,1	24	3	2,5	0,3	<i>Pedersoli et al.</i>	1980
Cheval	adulte	1,4	0,2	17	1	1,7	0,1	<i>Wilson et al.</i> ,	1983
Cheval	2-3 mois	1,6	0,8	31	9	3,2	0,6	<i>Rivière et al.</i> ,	1983
Ponney	adulte	1,3	0,2	19	1	1,8	0,2	<i>Haddad et al.</i> ,	1985
Porc	4 mois	2,5	0,4	39	13	2,8	2,0	<i>Riond et al.</i> ,	1986

* Vd(area)

où B est le poids corporel (*Rivière et al.*, 1984). La phase lente d'élimination est caractérisée par un temps de demi-vie plasmique plus long (Tableau 2). Elle est la réflexion du détachement lent de la gentamicine des tissus. La clairance systémique est très proche de la valeur de la filtration glomérulaire (Tableau 1). Le volume de distribution s'étend de 0,20 à 0,30 l/kg, indiquant un accès restreint au compartiment extracellulaire.

Résidus

L'accumulation et la séquestration de la gentamicine dans plusieurs organes, principalement le cortex rénal, est suivie par des concentrations tissulaires persistantes qui décroissent lentement après cessation du traitement (Tableau 3). Le muscle est libéré rapidement (48–96 heures) de la gentamicine chez le mouton, le veau, la vache et le porc (*Brown et al.*, 1985 et 1986bc; *Ziv et al.*, 1982; *Haddad et al.*, 1987; *Riond*, 1986). La description mathématique de la cinétique de l'accumulation de la gentamicine dans le cortex rénal a été examinée et est utile pour comprendre les mécanismes d'incorporation, de déposition et d'élimination intracellulaire. La captation de la gentamicine au niveau du cortex rénal est décrite par la cinétique de Michaelis-Menten (*Whelton*, 1979; *Giuliano et al.*, 1985). A de petites doses, les concentrations tissulaires décroissent en obéissant à la cinétique du premier ordre avec un terme exponentiel chez le rat (*Giuliano et al.*, 1985) ou deux termes exponentiels chez le rat (*Fabre et al.*, 1980) et la souris (*Kallay et al.*, 1982). A des doses plus élevées, une description mathématique n'est plus possible à cause des dommages cellulaires. Une équation à deux termes décrit donc parfaitement les données expérimentales de rats quand des doses faibles sont utilisées (*Giuliano et al.*, 1985). Une double fonction logarithmique est la méthode optimale pour décrire l'élimination de la gentamicine des tissus (*Brown et al.*, 1986c).

Tableau 2: Temps de demi-vie plasmique de la phase d'élimination lente (moyenne et déviation standard) du sulfate de gentamicine chez plusieurs espèces

Espèce	$t_{1/2}$ (h)	Compartiments dans le modèle	Période de prise d'échantillons après la dernière injection (h)	Mode d'adminis- tration	Références
homme	112 (27–693)	2	PI-120	IV multiple	<i>Schentag et al.</i> , 1977b
homme	283,2	2	308-840	IM multiple	<i>Kahlmeter et al.</i> , 1978
homme	122,5 ± 22,5	2	0,5-200	IV unique	<i>Adelman et al.</i> , 1982
chat	10,2 à 14,6	2	0,5-24	IM unique	<i>Jacobson et al.</i> , 1985
chien	26 et 35	3	0,1-120	IV unique	<i>Rivière et Carver</i> , 1984
vache	44,9 ± 9,4	2	0,17-144	IM multiple	<i>Haddad et al.</i> , 1987
mouton	30,4 ± 18,9	3	0,1-456	IV unique	<i>Brown et al.</i> , 1985
mouton	82,1 ± 17,8	3	0,1-360	IM multiple	<i>Brown et al.</i> , 1985
cheval	141,6 ± 75,2	3	0,25-168	IV unique	<i>Bowman et al.</i> , 1986
porc	10,6 ± 4,4	4	1,5-48	IV multiple	<i>Riond et al.</i> , 1986
porc	200,8 ± 153,2	4	8,0-168	IV multiple	<i>Riond et al.</i> , 1986
lapin	13,7 ± 1,7	3	0,1-48	IV unique	<i>Huang et al.</i> , 1979

PI: pas indiqué

Malgré des concentrations élevées persistantes dans le cortex rénal, et des concentrations moins importantes dans le foie et le poumon, la gentamicine résiduelle ne présente pas de risques pour les consommateurs puisqu'elle n'est pas absorbée par le système gastrointestinal d'une personne saine. D'autre part, il est possible que la gentamicine soit partiellement dénaturée par divers stress physiques pendant la cuisson et la préparation des viandes. De plus, le rein, le foie et le poumon ne sont pas les organes utilisés le plus fréquemment pour la fabrication de produits consommables.

Spectre d'action et mécanisme de l'activité antimicrobienne

Les aminosides sont bactéricides, plus actifs en milieu alcalin et moins actifs en anaérobiose. Les bactéries sensibles sont les aérobies gram-négatifs et les organismes facultativement anaérobies, les staphylocoques, les mycoplasmes, les mycobactéries et quelques entérocoques. La plupart des streptocoques, organismes anaérobies et facultativement anaérobies en condition anaérobies sont résistants. *Pseudomonas aeruginosa* a rapidement développé des souches résistantes (*Keys et Washington, 1977*). Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) contre les organismes sensibles dans les hôpitaux américains s'échelonnent de 0,8 à 8 µg/ml (*Atkinson, 1986*). A l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*, 75% des pathogènes bovins étaient sensibles, *in vitro*, à 0,5 µg/ml et 95% à 2 µg/ml dans des régions où l'usage de la gentamicine n'était pas courant en médecine vétérinaire (*Ziv et al., 1980*). Dans une autre étude, la plupart des pathogènes bovins, à l'exception des streptocoques, étaient sensibles à la gentamicine et le CMI maximal de *E. coli* d'origine bovine était 0,5 µg/ml (*Pilet et al., 1975*). Les aminosides diffusent facilement au travers des pores de la capsule de *E. coli* dans l'espace périplasmique (*Nakae et Nakae, 1982*). Après une interaction avec la membrane plasmique, la pénétration dans les organismes susceptibles est un processus dépendant d'un apport d'énergie qui se déroule en deux phases: une phase I rapide dépendante énergétiquement et une phase II lente également dépendante d'énergie. La pénétration des aminosides peut être bloquée ou inhibée en phase I par des cations bivalents, une diminution du pH ou l'anaérobiose. Les récepteurs intracellulaires pour les aminosides sont situés principalement sur la sous-unité ribosomale 30 S. Quelques aminosides paraissent se lier à la sous-unité 50S (*Benveniste et Davies, 1973; Le Goffic et al., 1979*). La liaison aux ribosomes conduit à une perturbation de l'initiation et de la traduction du code

Tableau 3: Temps de demi-vie de l'élimination de la gentamicine du cortex rénal

Espèce	t _{1/2} (h)	termes exponentiels	Mode d'administration	Références
chien	168	1	IM multiple	Whelton, 1977
vache	50	1	IM multiple	Haddad et al., 1987
mouton	90	1	IM multiple	Brown et al., 1985
porc	139	1	IV multiple	Riond, 1986
rat	109	1	IV unique	Luft et Kleit, 1974
rat	98-166	2	IP unique	Fabre et al., 1976
souris	117	1	IV unique	Kallay et al., 1982

génétique et résulte en la présence d'acides aminés frauduleux dans les protéines de la bactérie (*Tai et al.*, 1978).

Résistance

Le mécanisme de résistance le plus important est l'acquisition chromosomale et extrachromosomale (plasmides) d'un gène qui induit la production d'enzymes inactivantes: adényltransférases, acétyltransférases et phosphoryltransférases. Les gènes situés sur les plasmides sont communs et contiennent l'information génétique pour plus de 20 enzymes différentes (*Mitsuhashi et Kawabe*, 1982).

Une forme de résistance moins importante est la diminution de la perméabilité de la membrane plasmique aux aminosides.

Le mécanisme de mutation chromosomale en une seule étape, associé à un changement de la structure ribosomale la rendant indifférente à la streptomycine, n'est pas connu pour la gentamicine.

Toxicité

Les restrictions majeures à l'utilisation de la gentamicine sont les effets secondaires connus également pour les autres aminosides: 1) néphrotoxique 2) ototoxique 3) blocage neuromusculaire 4) effet négatif inotrope 5) autres effets d'importance mineure (*Bousquet*, 1986). Ces effets peuvent être évités ou prévenus par des méthodes adéquates. Une revue d'un très grand nombre d'études cliniques chez l'homme a établi l'incidence de la néphrotoxique après traitement à la gentamicine à 14%, la toxicose cochléaire à 8,3%, et la toxicose vestibulaire à 3,7% (*Kahlmeter et Dahlager*, 1984).

Néphrotoxique: la fréquence des dommages toxiques est bien sûre dépendante de la définition de néphrotoxique et des paramètres utilisés pour en déterminer l'ampleur. La gentamicine est légèrement plus toxique que ses proches parents: la tobramycine, la sisomicine et la nétilmicine (*Kahlmeter et Dahlager*, 1984). L'insuffisance rénale est en général bénigne non-oligurique et caractérisée par un rétablissement si elle est reconnue dans sa phase initiale (*Luft*, 1984). Chez l'homme, les facteurs les plus importants associés avec le développement de la toxicité rénale sont la clairance de la créatinine calculée avant le traitement, la concentration de gentamicine peu après la première dose (concentration maximale) ainsi que la concentration minimale, un âge avancé, le sexe féminin, les maladies du foie et le choc hypovolémique (*Moore et al.*, 1984a). Une maladie rénale préexistante n'est pas un facteur de risque si l'insuffisance rénale est reconnue avant le traitement et que les dosages sont ajustés correctement (*Moore et al.*, 1984a). Cependant des profils concentration-temps de chiens nephrectomisés (totalement à droite et partiellement à gauche), artificiellement maintenus identiques à ceux de chiens normaux, ont démontré qu'une insuffisance rénale latente, non identifiable par des paramètres cliniques, prédispose à la néphrotoxique (*Frazier et al.*, 1986). Dans ce cas, l'insuffisance rénale latente associée à une filtration compensatrice accrue au niveau de chaque néphron pourrait résulter en une augmentation du captage de la gentamicine dans le tubule proximal (*Rivière*, 1982b).

La néphrotoxicose est la conséquence d'une séquestration de la gentamicine dans les segments S1 et S2 du tubule proximal (*Morin et al.*, 1980). L'hypothèse la plus vraisemblable est que l'insulte toxique résulte de l'accumulation de la gentamicine dans les lysosomes, l'inhibition de plusieurs enzymes lysosomales (en particulier la sphingomyélinase), suivie de l'accumulation de membranes, cellulaires dans les lysosomes et finalement d'une nécrose cellulaire (*Kaloyanides et Pastoriaz-Munoz*, 1980; *Fillastre et al.*, 1980; *Humes et al.*, 1982). La progression des altérations lysosomales ne conduit pas forcément à une nécrose cellulaire. Chez les rats, les lésions histologiques étaient réversibles malgré la continuation d'un traitement de 40 mg/kg par jour (*Gibert et al.*, 1979). Ce phénomène de régénération pendant le traitement a aussi été observé chez le cheval (*Rivière et al.*, 1983).

Des études autoradiographiques et par ultracentrifugation ont démontré que l'incorporation de la gentamicine a lieu par pinocytose depuis la lumière du tubule proximal (*Vanderwalle et al.*, 1981; *Morin et al.*, 1980) et qu'elle se retrouve plus tard dans les lysosomes secondaires. Les récepteurs de la membrane plasmique ont été identifiés comme des phospholipides à caractères anioniques et acides: les polyphosphoinositides (*Sastrasinh et al.*, 1982a). Pendant la résorption tubulaire, la gentamicine est en compétition pour les récepteurs avec les protéines à caractère cationique, les polypeptides, la polylysine, les acides aminés et le calcium (*Bennet et al.*, 1982; *Josepovitz et al.*, 1982). L'accumulation de lipides d'origine membraneuse dans les lysosomes se manifeste par des taches hyalines au microscope à lumière ou des corps myéliniques au microscope électronique. Les corps myéliniques sont des structures lamellaires, denses aux électrons, et arrangées concentriquement d'une façon compacte (*Humes et al.*, 1982). Ces altérations cytologiques sont des marqueurs d'un contact aux aminoglycosides et ne sont pas forcément associées à des troubles du fonctionnement cellulaire. La nécrose est probablement due à une altération de la fonction lysosomale liée à leur incapacité de dégrader des substrats cellulaires et extracellulaires, ou éventuellement à une libération des enzymes lysosomales dans le cytosol (*Rivière*, 1985).

Bien que la séquestration de la gentamicine dans les lysosomes secondaires suggère fortement que les altérations lysosomales sont le principal mécanisme de toxicose, d'autres organelles doivent être considérées comme première cible de toxicité cellulaire ou dont les dommages pourraient contribuer fortement à la toxicose. La respiration mitochondriale, *in vitro* et *in vivo*, est fortement diminuée (*Simmons et al.*, 1980; *Weinberg et al.*, 1980ab). L'état 3 de la phosphorylation oxydative est atténué, alors que l'état 4 est accéléré (*Fillastre et al.*, 1980). Le mécanisme d'une détérioration de la respiration mitochondriale est secondaire à une altération de la perméabilité de la membrane interne des mitochondries au sodium et au potassium réglée par le magnésium (*Weinberg et al.*, 1980ab). De plus, la gentamicine est un inhibiteur compétitif de la captation du calcium par les mitochondries (*Sastrasinh et al.*, 1982b).

D'autre part, une interaction avec les phospholipides de la membrane plasmique peut perturber la perméabilité de la membrane et conduire à une malfonction cellulaire (*Mondorf et al.*, 1978; *Lipsky et Lietman*, 1982). L'inhibition au pôle baso-latéral de la $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ dans le tubule proximal et de l'adénylate cyclase dans les tubules collecteurs peut altérer l'équilibre des électrolytes et l'osmolalité intracellulaire (*Sou-*

lière *et al.*, 1978; Williams *et al.*, 1981ab; Chahwala et Harpur, 1982; Cronin *et al.*, 1982; Humes et Weinberg, 1983; Queener *et al.*, 1983). Finalement, une diminution du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire associée à une réduction de la taille et de la densité des fenêtrures endothéliales glomérulaires a été démontrée (Baylis *et al.*, 1977; Avasthi *et al.*, 1981).

La dysfonction physiologique primaire est caractérisée par l'excrétion urinaire d'enzymes ayant leur origine dans la bordure en brosse et les lysosomes du tubule proximal: alanine aminopeptidase, alcaline phosphatase, N-acetyl- β -D-glucosaminidase (Mondorf *et al.*, 1978; Cami *et al.*, 1982; Gibey *et al.*, 1981). Elle est suivie chez l'homme d'une β -microglobulinurie, glucosurie, aminoacidurie, accroissement de l'excrétion fractionnelle du sodium, occasionnellement d'une excrétion accrue de potassium, magnésium, calcium et phosphore, et plus tard d'une polyurie et cylindrurie (Fabre *et al.*, 1980). Ces changements peuvent progresser en une diminution du débit de filtration glomérulaire suivie d'une ascension des concentrations sériques d'urée et de créatinine.

Ototoxicose: la gentamicine s'accumule dans l'endolymph et la périlymphe de l'oreille interne (Tran Ba Huy *et al.*, 1983). L'action ototoxique est associée à des changements morphologiques suivis de dégénération des cellules ciliées sensorielles de l'organe de Corti dans le limaçon et des crêtes des canaux semicirculaires (Wersäll *et al.*, 1969). La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que, au contraire de l'amikacine, la kanamycine et la néomycine, mais tout comme la streptomycine, la toxicité de la gentamicine est dirigée contre l'appareil vestibulaire plutôt que cochléaire (Jackson et Arcieri, 1971; Neu et Bendush, 1976). Il a été postulé que les aminosides modifient la composition du liquide de la scala media par inhibition de la $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ (Bendush, 1982). Le liquide de la scala media a une composition ionique similaire au liquide intracellulaire. L'inhibition de la pompe à sodium résulte en une élévation du rapport Na^+ / K^+ . Les altérations des cellules sensorielles peuvent avoir pour origine le changement de la composition en électrolytes ou l'action directe des aminosides sur les cellules ou les deux. Les cellules sensorielles extérieures de la base du limaçon, ainsi que la perte de la sensibilité à des fréquences élevées, sont affectées les premières (Wersäll, 1980). Les dommages cochléaires et vestibulaires sont d'une importance capitale parce qu'ils se manifestent rapidement après une période de latence de plusieurs jours et sont irréversibles (Waitz *et al.*, 1971; Bendush, 1982).

Blocage neuro-musculaire: Un effet des aminoglucosides sur les jonctions neuromusculaires impliquant une paralysie flasque respiratoire et motrice a été observé (Pittinger *et al.*, 1970). Dans la plupart des cas, les incidents ont lieu pendant une anesthésie. La paralysie a été attribuée à des interactions de médicaments, spécialement les relaxants musculaires. Toutefois, le blocage apparaît chez des humains non anesthésiés et chez les petits animaux en utilisant des doses fortes. Les sels de calcium et, dans une moindre mesure, les inhibiteurs de la cholinestérase stoppent le blocage (Pittinger et Adamson, 1972). Le bicarbonate de sodium peut aussi renverser le blocage par un mécanisme non élucidé. La préparation nerf-diaphragme et les hémidiaphragmes dénervés de rats ont démontrés que la gentamicine et la néomycine ont un effet similaire au magnésium sur la jonction neuromusculaire. La libération de l'acétyl-choline est inhibée au site présynaptique, et les fibres striées post-synaptiques sont moins sensibles à l'acé-

tyl-choline. L'inhibition de la libération du transmetteur est la cause première du blocage (*Vital-Brazil et Prado-Franceschi*, 1969).

Toxicité cardiaque: Un effet négatif inotrope et négatif chronotrope a été observé chez les atria isolés du rat, stimulés électriquement (*Adams*, 1975). Des préparations d'atrium de cobaye ont démontré un blocage des canaux lents du calcium dans le myocarde, induit par la gentamicine (*Adams et Duret*, 1978). L'effet se manifeste quelques minutes après une administration intraveineuse et est réversible.

Effet sur les vaisseaux: Les aminosides inhibent la vasoconstriction produite par des concentrations élevées de potassium, d'épinéphrine, d'histamine et d'angiotensine II (*Adams et al.*, 1974). L'effet résulte en une diminution de la résistance vasculaire qui, associée à l'effet négatif inotrope et chronotrope, aboutit à une hypotension.

Prédisposition aux hypocalcémies chez la vache: Une baisse importante de la concentration sanguine en calcium total et de la fraction de calcium liée aux protéines, mais pas de la fraction libre, a été observée in vitro dans du sang et in vivo après administration intraveineuse (*Crawford et al.*, 1977). Les vaches en période puerpérale ont manifesté des symptômes de fièvre vitulaire sévères.

Irritation locale après injection intramusculaire: une inflammation au point d'injection peut être douloureuse et résulter en nécrose. Ce fait a été reporté chez le chien et le cheval (*Hamm*, 1978; *Spangler et al.*, 1980).

Contrôle thérapeutique des concentrations sériques de la gentamicine et ajustements de dosage

Pour obtenir une efficacité optimale et une toxicité minimale, un contrôle des taux sériques de la gentamicine est à considérer dans les cliniques à proximité de laboratoires offrant de tels services. Puisque la gentamicine est éliminée presque exclusivement par le rein, les insuffisances rénales conduisent à une accumulation de l'antibiotique. Les humains malades démontrent une très large variation de leurs paramètres pharmacocinétiques par suite de l'altération du volume de distribution et du débit de filtration glomérulaire (*Zaske et al.*, 1982ab).

1. *Efficacité thérapeutique:* l'efficacité des antimicrobiens bactéricides dépend de concentrations maximales élevées d'une durée courte au-dessus du CMI (*Baggot*, 1977). La concentration maximale doit être un multiple (de 1 à 10) du CMI déterminé in vitro. Des incertitudes résident quand à l'importance de la surface située sous la courbe (AUC) ou de la concentration maximale pour assurer le succès d'un traitement avec des aminosides. Une étude comportant des pneumonies aiguës induites par des *Pseudomonas aeruginosa* chez le cobaye répondaient mieux à une seule injection par jour qu'à une infusion et maintenance d'un taux thérapeutique, alors que des pneumonies chroniques et endocardites chez le lapin répondaient aussi bien à une infusion continue qu'à une injection intraveineuse rapide une fois par jour (*Powell et al.*, 1983). Chez des souris infectées par voie intrapéritonéale par *Klebsiella pneumoniae*, la réponse thérapeutique à la gentamicine était optimale lorsque des intervalles de 12 heures étaient utilisés, malgré de longues périodes où la gentamicine n'était pas détectable dans le sérum (*Queiroz et al.*, 1987). Chez les souris granulocytopeniques, un intervalle de 3 heures s'est avéré

d'une efficacité sensiblement supérieure à un intervalle de 1 heure (*Gerber et al.*, 1983). Une dose initiale qui conduit d'emblée à une concentration plasmatique efficace n'est pas nécessaire pour les antibiotiques bactéricides caractérisés par un temps de demi-vie plasmatique court. Un contrôle des taux sériques pour éviter des concentrations subthérapeutiques est associé avec des chances de succès plus élevées (*Noone et al.*, 1974). Ce contrôle des taux est d'autant plus nécessaire qu'une forte variabilité des concentrations sériques est observée après administration intraveineuse ou intramusculaire (*Kayes et al.*, 1974).

2. *Toxicité*: l'indexe thérapeutique de la gentamicine est petit. Des concentrations momentanément supérieures à 10 µg/ml sont néphrotoxiques et ototoxiques chez les humains ainsi que des concentrations minimales continuellement supérieures à 2 µg/ml (*Jackson et Arcieri*, 1971; *Nordström et al.*, 1973; *Dahlgren et al.*, 1975; *Moore et al.*, 1984ab). En médecine humaine, la gentamicine est administrée par une infusion lente sur une période de 30 à 60 minutes (*Zaske*, 1980). A la fin d'une infusion, on essaye d'obtenir une concentration maximale entre 6 et 8 µg/ml pour la plupart des organismes et entre 8 et 112 µg/ml pour le traitement de conditions causées par *Pseudomonas* ou des pneumonies (*Siegenthaler et al.*, 1986). L'ampleur de la toxicité est dépendante du degré d'accumulation de la gentamicine dans le cortex rénal (*Schentag et al.*, 1978). Une seule dose une fois par jour résulte en accumulation moins importante dans le cortex rénal que cette même dose divisée (*Aronoff et al.*, 1983; *Giuliano et al.*, 1982 et 1985). Lors d'insuffisance rénale créée par néphrectomie chez le chien, une correction de dosage s'est avérée supérieure lorsque l'intervalle était augmenté plutôt que la dose diminuée (*Rivière et al.*, 1984).

Chez les animaux, lorsqu'un contrôle des taux sériques n'est pas possible, un ajustement du dosage peut être estimé sur la base de la clairance de la créatinine ou, plus simplement, le taux de créatinine dans le sérum. La fraction de la dose à administrer ou l'agrandissement de l'intervalle est estimé après la détermination d'un facteur de correction:

$$K = Cl_{cr} \text{ du patient} / Cl_{cr} \text{ de référence}$$

où Cl_{cr} est la clairance de la créatinine indigène (*Rivière*, 1984). Le dosage est ensuite ajusté en réduisant la dose ou en prolongeant l'intervalle de la façon suivante:

- 1) dose = dose normale \times K intervalle = intervalle normal
- 2) dose = dose normale intervalle = intervalle normal / K

En pratique, la détermination de la clairance de la créatinine n'est pas routinière. Dans ce cas un ajustement de dosage simplifié peut être fait:

$$\text{dose ajustée} = \text{dose normale} / C_{cr}$$

où C_{cr} est la concentration sérique de créatinine (*Conzelman*, 1982). Rappelons que l'utilisation du taux de la créatinine n'est pas optimale puisque la relation Cl_{cr} à C_{cr} n'est pas linéaire: à un taux < 4 mg/dl, Cl_{cr} est approximativement égal à $1/C_{cr}$; si C_{cr} est plus important, $1/C_{cr}$ surestime Cl_{cr} . D'autre part, des difficultés sont associées à l'utilisation de C_{cr} à cause de sa dépendance d'autres facteurs que le débit de la fraction glomérulaire (*Rivière*, 1985). La quantité de créatinine produite est dépendante du sexe (plus importante chez les mâles) et décroît avec l'âge puisqu'elle dépend de la masse

musculaire. Des nomogrammes sont à disposition chez les humains (*Chan et al.*, 1972; *Sarrubi et Hull*, 1978) pour l'établissement de dosages. Cependant des erreurs peuvent être associées à l'utilisation de ces nomogrammes; en conséquence, il est préférable d'utiliser le contrôle thérapeutique individualisé (*Lesar et al.*, 1982). Le nomogramme de *Sarrubi et Hull* est utilisé de la façon suivante chez les humains:

1) une première estimation de la clairance de la créatinine est basée sur le taux sérique de créatinine ($Cl_{cr} = 140 - \text{age}/C_r$). Cette estimation est ajustée par un facteur de 0.85 chez les femmes.

2) le nomogramme estime le temps de demi-vie plasmique sur la base de l'estimation de la clairance de la créatinine.

3) une posologie est construite sur la base de l'estimation du temps de demi-vie et de l'intervalle désiré (8, 12 ou 24 heures), et de la concentration maximale désirée (4 µg/ml pour les septicémies, 8 µg/ml pour les pneumonies).

4) contrôle des concentrations sériques maximales et minimales pour valider l'estimation.

Chez le cheval, le contrôle thérapeutique des concentrations de gentamicine peut être fait d'une façon similaire au contrôle chez les humains (*Sojka et Brown*, 1986). Les concentrations maximales et minimales déterminées après la première administration intraveineuse sont utilisées pour déterminer la constante d'élimination:

$$k = \frac{\ln C_1/C_2}{t_2 - t_1}$$

où k est la constante d'élimination, ln la base naturelle du logarithme, C1 et C2 la concentration maximale et minimale respectivement, t1 et t2 les temps auxquels sont mesurées la concentration maximale et minimale. L'intervalle de dosage idéal ajusté (Tmax) est défini par:

$$T_{\max} = \frac{\ln C_{\max}/C_{\min}}{k}$$

où Cmax est la concentration maximale désirée et Cmin la concentration minimale désirée. La dose maximale idéale ajustée (Dmax) est:

$$D_{\max} = V_d (C_{\max} - C_{\min})$$

L'intervalle est ajusté par convenance à 6, 8, 12 et 24 heures:

$$\frac{D}{T} = \frac{D_{\max}}{T_{\max}}$$

Ajustement de dosage chez les nouveau-nés

En règle générale des doses augmentées et des intervalles plus longs sont indiqués pour compenser le volume de distribution plus large et l'excrétion plus lente chez les nouveau-nés. Dû à la variabilité interindividuelle, il est recommandé fortement de contrôler les taux sériques, spécialement chez les poulains de valeur (*Baggot et Short*, 1984; *Kelman et al.*, 1984). Dès l'âge d'un mois chez le poulain, la posologie recommandée pour le cheval adulte peut être utilisée (*Baggot et al.*, 1986). Un ajustement de dosage

n'est pas nécessaire chez le veau dû à la précocité du développement de la fonction rénale (Burrows *et al.*, 1987).

Indications pour l'utilisation de la gentamicine

La gentamicine est utilisée pour le traitement de maladies causées par des micro-organismes sensibles et pour les organes dans lesquels elle a accès. Dans le cas où l'organisme n'a pas été identifié, il est utile de combiner un bêta-lactam, la vancomycine et la rifampicine pour obtenir un spectre thérapeutique large. Un retour à la monothérapie est effectué quand l'organisme a été identifié. Un synergisme *in vivo* associé à l'utilisation des bêta-lactams a été reporté (Klastersky *et al.*, 1977; Scott *et Robson*, 1976), alors que *in vitro* les bêta-lactams induisent une inactivation de la gentamicine (Laughlin *et Reeves*, 1971). Cette inactivation *in vitro* ne se manifeste pas *in vivo* sur les paramètres pharmacocinétiques de la gentamicine et de l'ampicilline lors d'un usage combiné chez le cheval (Bowman *et al.*, 1986). Chez des patients humains neutropéniques ou immunodéficients, les combinaisons d'antibiotiques se sont avérées supérieures à la monothérapie (Young *et al.*, 1981). Si des organismes anaérobies sont suspectés, la gentamicine peut être combinée avec le metronidazole ou la clindamycine.

Résumé

Malgré les effets secondaires d'ototoxicose, de néphrotoxique et du blocage neuromusculaire, la gentamicine peut être utilisée d'une manière sûre en médecine vétérinaire en contrôlant les concentrations sériques afin d'optimiser son efficacité et de diminuer les risques de toxicité. La gentamicine est utilisée en monothérapie ou en combinaison avec d'autres antimicrobiens pour couvrir un spectre plus large si l'organisme n'est pas identifié ou si le traitement est d'ordre préventif.

Zusammenfassung

Trotz der Nebenwirkungen der Ototoxikose, der Nephrotoxikose und der neuromuskulären Blockade kann Gentamicin zuverlässig in der Veterinärmedizin benutzt werden, falls Serumkonzentrationen kontrolliert werden. Medikamentenspiegel der Aminoglykoside sind nützlich für optimale Therapie und zur Verminderung des Risikos von Toxizität. Gentamicin wird in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antibiotika verwendet, um ein grösseres Spektrum im Falle eines unbekannten Organismus oder für präventive Behandlung abzudecken.

Riassunto

Nonostante gli effetti secondari dell'ototossicosi, della nefrotossicosi e del blocco neuromuscolare, la gentamicina può essere utilizzata con sicurezza in medicina veterinaria, controllando le concentrazioni del siero per ottimizzare l'efficacia e per diminuire i rischi di tossicità. La gentamicina si utilizza in monoterapia pure in combinazione con altri antibiotici, per coprire uno spettro più grande nel caso di un organismo non identificato o per la prevenzione.

Summary

Despite the side effects of ototoxicosis, nephrotoxicosis and neuromuscular blockade, gentamicin may be used safely in veterinary medicine by controlling serum concentrations in order to optimize efficacy and to diminish the risks of toxicity. Gentamicin is used in monotherapy or in combination with other antimicrobials in order to cover a larger spectrum when the organism has not been identified or for preventive treatment.

Références

- Adams H.R.: Direct myocardial depressant effects of gentamicin. *Eur. J. Pharmacol.* 30, 272–279 (1975). – Adams H.R., Durret L.R.: Gentamicin blockade of slow Ca^{++} channels in atrial myocardium of guinea pigs. *J. Clin. Invest.* 62, 241–247 (1978). – Adams H.R., Goodman F.R., Weiss G.B.: Alteration of contractile function and calcium ion movements in vascular smooth muscle by gentamicin and other aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5, 640–646 (1974). – Adelman M., Evans E., Schentag J.J.: Two-compartment comparison of gentamicin and tobramycin in normal volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22, 800–804 (1982). – Al-Guedawy S.A., Neff-Davis C.A., Davis L.E., Whitmore H.L., Gustafsson B.K.: Disposition of gentamicin in the genital tract of cows. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 6, 85–92 (1983). – Aronoff G.R., Pottratz S.T., Brier M.E., Walker N.E., Finneberg N.S., Glant M.D., Luft F.C.: Aminoglycosides accumulation kinetics in rat renal parenchyma. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23, 74–78 (1983). – Atkinson B.A.: Species incidence and trends of susceptibility to antibiotics in the United States and other countries: MIC and MBC. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2nd ed. Lorian V., eds., the Williams and Wilkins Co., Baltimore, pp. 995–1162 (1986). – Avasthi P.S., Evan A.P., Huser J.W., Luft F.C.: Effect of gentamicin on glomerular ultrastructure. *J. Lab. Clin. Med.* 98, 444–454 (1981). – Baggot J.D.: Principles of drug disposition in domestic animals: the basis of veterinary clinical pharmacology. W.B. Saunders Co, Philadelphia (1977). – Baggot J.D., Love D.N., Stewart J., Raus J.: Gentamicin dosage in foals aged one month and three months. *Equine Vet. J.* 18, 113–118 (1986). – Baggot J.D., Short C.R.: Drug disposition in the neonatal animal, with particular reference to the foal. *Equine Vet. J.* 16, 364–367 (1984). – Baylis C., Rennke H.R., Brenner B.M.: Mechanism of the defect in glomerular ultrafiltration with gentamicin administration. *Kidney Int.* 12, 344–353 (1977). – Bendush C.L.: Ototoxicity: clinical considerations and comparative information. In: *the Aminoglycosides: microbiology, clinical use and toxicology*. Whelton A., Neu C.H. eds., Marcel Dekker Inc., pp. 419–451 (1982). – Bennet W.M., McDougall J., Potocnik S., Wright R.D., Withworth J.A.: Renal handling and acute urinary electrolytes effects of aminoglycoside antibiotics: use of a solitary renal autotransplant in the conscious sheep. *Life Sci.* 32, 205–212 (1983). – Bennet W.M., Plamp C.E., Elliot W.C., Parker R.A., Porter G.A.: Effect of basic amino acids and aminoglycoside on ^3H -gentamicin uptake in cortical slices of rat and human kidney. *J. Lab. Clin. Med.* 99, 156–162 (1982). – Benveniste D.J., Davies J.: Structure-activity relationships among the aminoglycosides antibiotics: Role of hydroxyl and amino groups. *Antimicrob. Agents Chemother.* 4, 402–409 (1979). – Bousquet E.: Effets secondaires des aminosides en médecine vétérinaire. Thèse, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Paris, France (1986). – Bowman K.F., Dix L.P., Riond J.L., Rivière J.E.: Prediction of pharmacokinetic profile of ampicillin sodium, gentamicin sulfate, and combination ampicillin sodium-gentamicin sulfate in serum and synovia of healthy horses. *Am J. Vet. Res.* 47, 1590–1596 (1986). – Boxenbaum H.: Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the grand plan of pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 10, 201–227 (1982). – Briedis D.J., Robson H.G.: Cerebrospinal penetration of amikacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13, 1042–1043 (1978). – Brown M.P., Stover S.M., Kelly R.H., Farver T.B.: Gentamicin sulfate in the horse: serum, synovial, peritoneal and urine concentrations after single dose intramuscular administration. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 5, 119–122 (1982). – Brown S.A., Coppoc G.L., Rivière J.E., Anderson V.L.: Dose-dependant pharmacokinetics of gentamicin in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 47: 789–794 (1986a). – Brown S.A., Coppoc G.L., Rivière J.E.: Effect of dose and duration of therapy on sheep gentamicin tissue residues. *Am. J. Vet. Res.* 47, 2373–2379 (1986b). – Brown S.A., Rivière J.E., Coppoc G.L., Dix L.P.: Superiority of the power function over exponential function for prediction of renal gentamicin residues in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 9, 341–346 (1986c). – Brown S.A., Rivière J.E., Coppoc G.L., Hinsman E.J., Carlton W.W., Steckel R.R.: Single intravenous and multiple intramuscular dose pharmacokinetics and tissue residue profile of gentamicin in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 46, 69–74 (1985). – Burrows G.E., Barto P.B., Martin B.: Comparative pharmacokinetics of gentamicin, neomycin, and oxytetracycline in newborn calves. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 10, 54–63 (1987). – Cami J., Segura J., Banos J.E., Garcia I., Drobnic L.: Evaluation of urinary elimination of N-acetyl- β -glucosaminidase in healthy volunteers treated with dibekacin or gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21, 1013–1015 (1982). – Chahwala S.B., Harpur E.S.: An investigation of the effects of aminoglycoside antibiotics on Na^{+} - K^{+} ATPase as a possible mechanism of toxicity. *Res. Com. Chem. Path. Pharm.* 35, 63–

- 78 (1982). – Chan R.A., Benner E.J., Hocprich P.D.: Gentamicin therapy in renal failure: a nomogram for dosage. *Ann. Intern. Med.* 76, 773–778 (1972). – Chiu P.J.S., Brown A., Miller G., Long J.F.: Renal extraction of gentamicin in anesthetized dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10, 272–282 (1976). – Clarke C.R., Short C.R., Hsu R.C., Baggot J.D.: Pharmacokinetics of gentamicin in the calf: developmental changes. *Am. J. Vet. Res.* 46, 2461–2466 (1985). – Collier V.V., Lullman P.S., Mitch W.E.: Evidence for luminal uptake in the perfused rat kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 210, 247–251 (1979). – Conzelman G.M.: Pharmacotherapeutics of aminoglycoside antibiotics. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 176, 1078–1080 (1980). – Crawford L.M., Campbell D.L., Harvey T.: Hypocalcemic effect of aminoglycoside antibiotics in the dairy cow. *Can. J. Comp. Med.* 41, 251–256 (1977). – Cronin R.E., Nix K.L., Fergusson E.R., Southern P.M., Henrich W.L.: Renal cortex ion composition and Na + K + ATPase activity in gentamicin nephrotoxicity. *Am. J. Physiol.* 242, F477–F483 (1982). – Dahlgren J.G., Anderson E.T., Hewitt W.L.: Gentamicin blood levels: A guide to nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8, 58–62 (1975). – Fabre J.: La néphrotoxicité des aminoglycosides I: clinique, morphologie, pharmacocinétique tissulaire. *Néphrologie I*, 37–43 (1980). – Fabre J., Desousa R.: La néphrotoxicité des aminoglycosides II: transports transtubulaires et facteurs modifiant la néphrotoxicité des aminoglycosides. *Néphrologie I*, 89–94 (1980). – Fabre J., Rudhardt M., Blanchard P., Regamay C.: Persistence of sisomicin and gentamicin in renal cortex and medulla compared with other organs and serum of rats. *Kidney Int.* 10, 444–449 (1976). – Fillastre J.P., Morin J.P., Bendirdjian J.P., Viotte G., Godin M.: La néphrotoxicité des aminoglycosides III: modification des éléments subcellulaires. *Néphrologie I*, 145–152 (1980). – Frazier D.L., Dix L.P., Bowman K.F., Thomson C., Rivière J.E.: Increased gentamicin nephrotoxicity in normal and diseased dogs administered identical serum drug concentration profiles: increased sensitivity in subclinical renal dysfunction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 239, 946–951 (1986). – Gerber A.U., Craig W.A., Brugger H.P., Feller C., Vastolla A.P., Brandel J.: Impact of dosing intervals on activity of gentamicin and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa* in granulocytopenic mice. *J. Infect. Dis.* 147, 910–917 (1983). – Gibey R., Dupond J.L., Alber D., Leconte des Floris R., Henry J.C.: Predictive value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), alanine-aminopeptidase (AAP), and beta-2-microglobulin (β 2M) in evaluating nephrotoxicity of gentamicin. *Clin. Chem. Acta.* 116, 25–34 (1981). – Gilbert D.N., Houghton D.C., Bennett W.M., Plamp C.E., Reger K., Porter G.A.: Reversibility of gentamicin nephrotoxicity in rats: Recovery during continuous drug administration. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 160, 99–103 (1979). – Gilman J.M., Davis L.E., Neff-Davis C.A., Koritz G.D., Baker G.J.: Plasma concentration of gentamicin after intramuscular or subcutaneous administration to horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 10, 101–103 (1987). – Giuliano R.A., Pollet D.E., Nouwen E.J., Verpooten G.A., De Broe M.E.: An approach to gentamicin kinetics in the kidney cortex of rats. In: *Renal Heterogeneity and Target Cell Toxicity*, Bach P.H., Lock E.A. eds. Proceeding of the second international symposium on nephrotoxicity, University of Surrey, UK (1984). John Wiley and sons, pp. 327–330 (1985). – Giuliano R.A., Pollet D.E., Verpooten G.A., Scharpe S., Paulus G.J., De Broe M.E.: Influence of dose regimen on renal accumulation of aminoglycosides. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 260, 277–279 (1982). – Golden B., Coppel S.P.: Occular tissue absorption of gentamicin. *Arch. Ophthalmol.* 84, 792–796 (1970). – Greenberg L.H., Momary H.: Audiotoxicity and nephrotoxicity due to orally administered neomycin. *J. Am. Med. Assoc.* 194, 827–828 (1965). – Gyse-linck A.M., Forrey A., Cutler R.: Pharmacokinetics of gentamicin: distribution and plasma renal clearance. *J. Infect. Dis.* 124, S70–S76 (1971). – Haddad N.S., Pedersoli W.M., Ravis W.R., Fazeli M.H., Carson R.L.: Combined pharmacokinetics of gentamicin in pony mares after a single intravenous and intramuscular administration. *Am. J. Vet. Res.* 46, 2004–2007 (1985). – Haddad N.S., Ravis W.R., Pedersoli W.M., Carson R.L.: Pharmacokinetics of single doses of gentamicin given by intravenous and intramuscular routes to lactating cows. *Am. J. Vet. Res.* 47, 808–813 (1986a). – Haddad N.S., Pedersoli W.M., Carson R.L., Ravis W.R.: Concentrations of gentamicin serum, milk, urine, endometrium and skeletal muscle of cows after repeated intrauterine injections. *Am. J. Vet. Res.* 47, 1597–1601 (1986b). – Haddad N.S., Ravis W.R., Pedersoli W.M., Carson R.L.: Pharmacokinetics and tissue residues of gentamicin in lactating cows after multiple intramuscular doses are administered. *Am. J. Vet. Res.* 48, 21–27 (1987). – Ham D.H.: Gentamicin therapy of genital tract infections in stallions. *J. Equine Med. Surg.* 2, 243–245 (1978). – Huang S.M., Huang Y.C., Chiou W.L.: Triexponential disposition pharmacokinetics of gentamicin in rabbits. *Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol.* 26, 115–127 (1979). – Humes

H.D., Weinberg J.M., Knauss T.C.: Clinical and pathophysiological aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. *Am. J. Kidney Dis.* 11, 5–29 (1982). – Humes H.D., Weinberg M.: The effect of gentamicin on antidiuretic hormone-stimulated osmotic water flow in the toad urinary bladder. *J. Lab. Clin. Med.* 101, 472–478 (1983). – Jackson G.G., Arcieri G.: Ototoxicity of gentamicin in man: a survey and controlled analysis of clinical experience in the United States. *J. Infect. Dis.* 124, S130–S137 (1971). – Jacobson E.R., Groff J.M., Gronwall R.R., Moreland A.F., Chung M.: Serum concentrations of gentamicin in cats. *Am. J. Vet. Res.* 46, 1356–1357 (1985). – Josepovitz C., Pastoriaz-Munoz E., Timmerman D., Scott M., Feldman S., Kaloyanides G.J.: Inhibition of gentamicin uptake in rat renal cortex in vivo by aminoglycosides and organic polycations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 223, 314–321 (1982). – Kahlmeter G., Dahlager J.I.: Aminoglycoside toxicity: a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J. Antimicrob. Chemother.* 13, suppl. A: 9–22 (1984). – Kahlmeter G., Jonsson S., Kamme C.: Longstanding posttherapeutic gentamicin serum and urine concentrations in patients with unimpaired renal function. A pharmacokinetic evaluation. *J. Antimicrob. Chemother.* 4, 143–152 (1978). – Kallay Z., Trnovec T., Keitner M., Macickova T., Navarova J., Greguskova M.: Kinetics of gentamicin accumulation in subcellular structures of the mouse kidney. *J. Pharm. Pharmacol.* 34, 276–277 (1982). – Kaloyanides G.J., Pastoriaz-Munoz E.: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int.* 18, 571–582 (1980). – Kayes D., Levison M.E., Labovitz E.D.: The unpredictability of serum concentrations of gentamicin in patients with normal and abnormal renal function. *J. Infect. Dis.* 130, 150–154 (1974). – Kelman A.W., Thomson A.H., Whiting B., Bryson S.M., Steedman D.A., Mawer G.E., Samba-Donga L.A.: Estimation of gentamicin clearance and volume of distribution in neonates and young children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18, 685–692 (1984). – Keys T.F., Washington J.A.: Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin. Proc.* 52, 797–801 (1977). – Klastersky J., Meunier-Carpentier F., Prevost J.M.: Significance of antimicrobial synergism for the outcome of gram-negative sepsis. *Am. J. med. Sci.* 273, 157–167 (1977). – Laskin O.L., Longstreth J.A., Smith C.R., Lietman P.S.: Netilmicin and gentamicin multidose kinetics in normal subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 34, 644–650 (1983). – Last P.M., Sherlock S.: Systemic absorption of orally administered neomycin in liver disease. *N. Engl. J. Med.* 262, 385–389 (1960). – Laughlin J.E., Reeves D.S.: Clinical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin. *Lancet* i, 261–264 (1971). – Le Goffic F., Capman M.L., Tanguy F., Baillage M.: Mechanism of action of aminoglycoside antibiotics. *Eur. J. Biochem.* 102, 73–81 (1979). – Lesar T.S., Rotschafer J.C., Strand L.M., Solem L.D., Zaske D.E.: Gentamicin dosing errors with four commonly used nomograms. *J. Am. Med. Assoc.* 248, 1190–1193 (1982). – Lipsky J.J., Lietman P.S.: Neomycin inhibition of adenosine triphosphatase, evidence for neomycin-phospholipid interaction. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18, 532–535 (1980). – Luft F.C.: Clinical significance of renal changes engendered by aminoglycosides in man. *J. Antimicrob. Chemother.* 13, suppl. A, 23–28 (1984). – Luft F.C., Kleit S.H.: Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats. *J. Infect. Dis.* 130, 656–659 (1974). – Mitsuhashi S., Kawabe H.: Aminoglycoside antibiotic resistance. In: *The Aminoglycosides: Microbiology, Clinical Uses and Toxicology*, Whelton A., Neu H.C., eds., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 97–122 (1982). – Mondorf A.W., Breier J., Hendus J., Scherberich J.E., Mackenrodt G., Shah P.M., Stille W., Schoeppe W.: Effects of aminoglycosides on proximal tubular membranes of the human kidney. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 13, 133–142 (1978). – Moore R.D., Smith C.R., Lipsky J.J., Mellits E.D., Lietman P.S.: Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann. Int. Med.* 100, 352–357 (1984a). – Moore R.D., Smith C.R., Lietman P.S.: Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J. Infect. Dis.* 149, 23–30 (1984b). – Morin J.P., Viotte G., Vandewalle A., Van Hoof F., Tulkens P., Fillastre J.P.: Gentamicin-induced nephrotoxicity: a cell biology approach. *Kidney Int.* 18, 583–590 (1980). – Nakae R., Nakae T.: Diffusion of aminoglycoside antibiotics across the outer membrane of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22, 554–559 (1982). – Neu H.C.: Pharmacology of aminoglycosides. In: *The Aminoglycosides: Microbiology, Clinical Use and Toxicology*, Whelton A., Neu H.C. eds., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 125–142 (1982). – Neu H.C., Bendush C.L.: Ototoxicity of tobramycin: a clinical review. *J. Infect. Dis.* 134, S206–S218 (1976). – Noone P., Parsons T.M.C., Pattison J.R., Slack R.C.B., Garfield-Davies D., Hughes K.: Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis. *Br. Med. J.* i, 477–481 (1974). – Nordström L., Banck G., Belfrage S., Juhlin I., Tjernstrom O., Tore-

- malin N.G.*: Prospective study of the ototoxicity of gentamicin. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 81B, S241, 58–61 (1973). – *Pastoriaz-Munoz E., Bowman R.C., Kaloyanides G.E.*: Renal tubular transport of gentamicin in the rat. *Kidney Int.* 16, 440–450 (1979). – *Pedersoli W.M., Belmonte A.A., Purohit R.C., Ravis W.R.*: Pharmacokinetics of gentamicin in the horse. *Am. J. Vet. Res.* 41, 351–354 (1980). – *Pedersoll W.M., Fazeli M.H., Haddad N.S., Ravis W.R., Carson R.L.*: Endometrial and serum gentamicin concentrations in pony mares given repeated intrauterine infusions. *Am. J. Vet. Res.* 46, 1025–1028 (1985). – *Pennigton J. E., Reynolds H.Y.*: Pharmacokinetics of gentamicin sulfate in bronchial secretions. *J. Infect. Dis.* 131, 158–162 (1975). – *Pilet C.H., Monteil J.C., Mellul S., Le Rhun D.*: Etude de l'activité inhibitrice de la gentamicine sur des bactéries isolées chez les bovins. *Rec. Med. Vet.* 151, 91–96 (1975). – *Pittinger C.G., Adamson R.*: Antibiotic blockade of neuromuscular function. *Annu. Rev. Pharmacol.* 12, 169–184 (1972). – *Pittinger C.B., Eryasa Y., Adamson R.*: Antibiotic-induced paralysis: *Anesth. Analg.* 49, 487–501 (1970). – *Powell S.H., Thompson W.L., Luthe M.A., Stern R.C., Groosniklauss D.A., Bloxham D.D., Groden D.L., Jacobs M.R., Discenna A.O., Cash H.A., Klinger J.D.*: Once-daily vs. continuous aminoglycoside dosing: efficacy in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin and tobramycin. *J. Infect. Dis.* 147, 918–932 (1983). – *Queener S.F., Luft F.C., Hamel F.G.*: Effect of gentamicin treatment on adenylate cyclase and Na + K + ATPase activities of renal tissues of rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24, 815–818 (1983). – *Queiroz M.L.S., Bathirunathan N., Maver G.E.*: Influence of dosage interval on the therapeutic response to gentamicin in mice infected with *Klebsiella pneumoniae*. *Chemotherapy* 33, 68–76 (1987). – *Riond J.L.*: The pharmacokinetics of gentamicin in pigs: Influence of thyroid function, multiple intravenous regimen and residue depletion profile. Thesis, North Carolina State University, Raleigh, USA (1986). – *Riond J.L., Dix L.P., Rivière J.E.*: Influence of thyroid function on the pharmacokinetics of gentamicin in pigs. *Am. J. Vet. Res.* 47, 2141–2146 (1986). – *Rivière J.E.*: Limitations on the physiologic interpretation of aminoglycoside body clearance derived from pharmacokinetics studies. *Res. Com. Chem. Path. Pharm.* 38, 31–42 (1982a). – *Rivière J.E.*: A possible mechanism for increased susceptibility to aminoglycoside nephrotoxicity in chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 307, 252–253 (1982b). – *Rivière J.E.*: Calculation of dosage regimens of antimicrobial drugs in animals with renal and hepatic dysfunction. *J. Am. Vet. Assoc.* 185, 1094–1097 (1984). – *Rivière J.E.*: Aminoglycoside-induced toxic nephropathy. In: *Handbook of Animal Models of Renal Failure*. ASH S.A., Thornhill J.A. eds., CRC Press, Boca Raton, Fl., pp. 145–182 (1985). – *Rivière J.E., Bowman K.F., Rogers R.A.*: Decreased fractional excretion of gentamicin in subtotal nephrectomized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 234, 90–93 (1985). – *Rivière J.E., Carver M.P.*: Effect of familial hypothyroidism and subtotal surgical nephrectomy on gentamicin pharmacokinetics in Beagle dogs. *Chemotherapy* 30, 216–220 (1984). – *Rivière J.E., Carver M.P., Coppoc G.L., Carlton W.W., Lantz G.C., Shy-Modjeska J.*: Pharmacokinetics and comparative nephrotoxicity of fixed-dose versus fixed-interval reduction of gentamicin dosage in subtotal nephrectomized dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75, 496–509 (1984). – *Rivière J.E., Coppoc G.L.*: Pharmacokinetics of gentamicin in the juvenile dog. *Am. J. Vet. Res.*, 42, 1621–1623 (1981). – *Rivière J.E., Coppoc G.L., Hinsman E.J., Carlton W.W., Traver D.S.*: Species dependant gentamicin pharmacokinetics and nephrotoxicity in the young horse. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3, 448–457 (1983). – *Rivière J.E., Silver G.R., Coppoc G.L., Richardson R.C.*: Gentamicin aerosol therapy in 18 dogs: failure to induce detectable serum concentrations. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 179, 166–168 (1981). – *Sarubbi F.A., Hull J.H.*: Amikacin serum concentrations: predictions and dosage guidelines. *Ann. Int. Med.* 89I: 612–618 (1978). – *Sastrasinh M., Knauss T.C., Weinberg J.M., Humes H.D.*: Identification of the aminoglycoside binding site in rat renal brush border membranes. *J. Pharm. Exp. Ther.* 222, 350–358 (1982a). – *Sastrasinh M., Weinberg J.M., Humes H.D.*: The effect of gentamicin on calcium uptake by renal mitochondria. *Life Sci.* 30, 2309–2315 (1982b). – *Schentag J.J., Cerra F.B., Plaut M.E.*: Clinical and pharmacokinetic characteristic of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21, 721–726 (1982). – *Schentag J.J., Cumbo T.J., Jusko W.J., Plaut M.E.*: Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions. *J. Am. Med. Assoc.* 240, 2067–2069 (1978). – *Schentag J.J., Jusko W.J.*: Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22, 364–370 (1977a). – *Schentag J.J., Jusko W.J., Plaut M.E., Cumbo T.J., Vance J.W., Abrutyn E.*: Tissue persistence of gentamicin in man. *J. Am. Med. Assoc.* 238, 327–329 (1977b). – *Schentag J.J., Jusko W.J., Vance J.W., Cumbo T.J., Abrutyn E., Delattre M., Gerbracht*

L.M.: Gentamicin disposition and tissue accumulation on multiple dosing. *J. Pharmacok. Biopharm.* 5, 569–587 (1977c). – *Short C.R., Hardy M.L., Clarke C.R., Taylor W., Baggot J.D.*: The nephrotoxic potential of gentamicin in the cat: a pharmacokinetic and histopathologic investigation. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 9, 325–329 (1986). – *Scott R.E., Robson H.G.*: Synergistic activity of carbenicillin and gentamicin in experimental *Pseudomonas* bacteremia in neutropenic rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10, 646–651 (1976). – *Siegenthaler W.E., Bonetti A., Luthy R.*: Aminoglycoside antibiotics in infectious diseases: An overview. *Am. J. Med.* 80, suppl. 6B, 2–14 (1986). – *Simmons C.F., Bogusky R.T., Humes H.D.*: Inhibitory effects of gentamicin on renal mitochondria oxidative phosphorylation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 214, 709–715 (1980). – *Souliere C.R., Goodman D.B.P., Appel G.B., Forrest J.N.*: Gentamicin selectively inhibits antidiuretic hormone induced water flow in the toad urinary bladder. *Kidney Int.* 14, 733 (1978). – *Soyka J.E., Brown S.A.*: Pharmacokinetic adjustment of gentamicin dosing in horses with sepsis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 189, 784–789 (1986). – *Spangler W.L., Adelman R.D., Conzelman G.M., Ishizaki J.R., Ishizaki G.*: Gentamicin nephrotoxicity in the dog: Sequential light and electron microscopy. *Vet. Pathol.* 17, 206–217 (1980). – *Tai P.C., Wallace B.J., Davis B.D.*: Streptomycin causes misreading of natural messenger by interacting with ribosomes after initiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75, 275–279 (1978). – *Tessin I., Bergmark J., Hiesche K., Jagenburg R., Trollfors B.*: Renal function of neonates during gentamicin treatment. *Arch. Dis. Childhood* 57, 758–760 (1982). – *Tran Ba Huy P., Meulemans A., Wassef M., Manuel C., Sterkers O., Amiel C.*: Gentamicin persistence in rat endolymph and perilymph after a two-day constant infusion. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23, 344–346 (1983). – *Vandewalle A., Farman N., Morin J.P., Fillastre J.P., Hatt P.Y., Bonvalet J.P.*: Gentamicin incorporation along the nephron: Autoradiographic study on isolated tubules. *Kidney Int.* 19, 529–539 (1981). – *Vital-Brazil O., Prado-Franceschi J.*: The nature of neuromuscular block produced by neomycin and gentamicin. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 179, 78–85 (1969). – *Waitz J.A., Moss E.L., Weinstein W.J.*: Aspects of the chronic toxicity of gentamicin sulfate in cats. *J. Infect. Dis.* 124, S125–S129 (1971). – *Weinberg J.M., Humes H.D.*: Mechanisms of gentamicin-induced dysfunction of renal cortical mitochondria I: effects on mitochondrial respiration. *Arch. Biochem. Biophys.* 205, 222–231 (1980a). – *Weinberg J.M., Harding P.G., Humes H.D.*: Mechanisms of gentamicin-induced dysfunction of renal cortical mitochondria II: Effects on mitochondrial monovalent cation transport. *Arch. Biochem. phys.* 205, 232–239 (1980b). – *Weinstein M.J., Leudeman G.M., Oden E.M., Wagman G.H., Rosset J.P., Marquez J.J., Coniglio C.T., Charney W., Herzog H.L., Black J.*: Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micromonospora*. *J. Med. Chem.* 6, 463–464 (1963). – *Wersäll J.*: The ototoxic potential of netilmicin compared with amikacin: an animal study in guinea pigs. *Scand. J. Infect. Dis.* S23, 104–113 (1980). – *Wersäll J., Lundquist P.G., Bjorkroth B.*: Ototoxicity of gentamicin. *J. Infect. Dis.* 119, 410–416 (1969). – *Whelton A.*: Aminoglycoside renal cortical kinetics: a clue to mechanisms of toxicity. In: *Antibiotics and Hospitals*. Grassi C., Ostino G. eds., Alan R. Liss, New York, pp. 33–41 (1979). – *Whelton A., Solez K.*: Aminoglycoside nephrotoxicity: a tale of two transports. *J. Lab. Clin. Med.* 99, 148–153 (1982). – *Whelton A., Solez K.*: Pathophysiologic mechanisms in aminoglycoside nephrotoxicity. *J. Clin. Pharmacol.* 23, 453–460 (1983). – *Williams P.D., Holohan P.D., Ross C.R.*: Gentamicin nephrotoxicity I: acute biochemical correlates in rats. *Tox. Appl. Pharm.* 61, 234–242 (1981a). – *Williams P.D., Holohan P.D., Ross C.R.*: Gentamicin nephrotoxicity II. Plasma membrane changes. *Tox. Appl. Pharm.* 61, 241–251 (1981b). – *Wilson R.C., Moore J.N., Eackle N.*: Gentamicin pharmacokinetics in horses given small doses of *Escherichia coli* endotoxin. *Am. J. Vet. Res.* 44, 1746–1749 (1983). – *Wilson R.C., Whelan S.C., Coulter D.B., Mahaffey E.A., Mahaffey M.B., Huber T.L.*: Kinetics of gentamicin after intravenous, intramuscular and intratracheal administration in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 42, 1901–1904 (1981). – *Young L.S., Meyer-Dudnik L.V., Hindler J., Martin W.J.*: Aminoglycosides in the treatment of bacteremic infections in the immunocompromised host. *J. Antimicrob. Chemother.* 8, suppl. A, 121–132 (1981). – *Zaske D.E.*: Aminoglycosides. In: *Applied pharmacokinetics*. Evans W.E., Schentag J.J., Jusko W.J. eds., Applied Therapeutics, San Francisco, 210–239 (1980). – *Zaske D.E., Cipolle R.J., Rotschafer J.C., Solem L.D., Mosier N.R., Strate R.G.*: Gentamicin pharmacokinetics in 1640 patients: method for control of serum concentrations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21, 407–411 (1982a). – *Zaske D.E., Irvine P., Strand L.M., Strate R.G., Cipolle R.J., Rotschafer J.*: Wide interpatient variations in gentamicin dose requirements for geriatric patients. *J. Am. Med. Assoc.* 248, 3122–3126 (1982b). – *Ziv G., Nouws*

J.F.M., Van Ginneken C.A.M.: The pharmacokinetics and tissue levels of polymixin B, colistin and gentamicin in calves. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 5, 45–58 (1982). – Ziv G., Storper M., Wanner M., Nicolet J.: Vergleichende pharmakologische Untersuchung von Gentamicin und Tobramycin bei neugeborenen Kälbern. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 122, 417–426 (1980). – Ziv G., Sulman F.G.: Distribution of aminoglycosides antibiotics in blood and milk. *Res. Vet. Sci.* 17, 68–74 (1974).

Remerciements: La révision du texte par Dr. Myriam Weiner a été hautement appréciée.

Enregistrement du manuscrit: 18 mai 1987

VERSCHIEDENES

Ehrenmitgliedschaften der GST (Fortsetzung von Seite 564)

Literatur

A. Römers Publikationen (in Auswahl):

(Zusammen mit P. Usteri:) *Magazin für die Botanik*. Zürich: Ziegler 1787–1790.

Über den Nutzen und Gebrauch der Eidechsen in Krebschäden, der Lustseuche und verschiedenen Hautkrankheiten. Leipzig: Jacobäer 1788.

Genera insectorum Linnaei et Fabricii iconibus illustrata. Winterthur: Steiner 1789.

Annalen der Geburtshülfe, Frauenzimmer- und Kinderkrankheiten. Winterthur: Steiner 1793–1794.

Annalen der Arzneimittellehre. Leipzig: Kühn 1795–1799.

Archiv für die Botanik. Leipzig: Kühn 1795–1805.

Anleitung alle Arten natürlicher Körper, als Säugethiere, Vögel, Pflanzen etc. zu sammeln und aufzubewahren, nach Donovans Instruction frey bearbeitet. Zürich: Orell 1797.

Encyclopädie für Gärtner und Liebhaber der Gärtnerei. Stuttgart: Cotta 1797.

Sammlung medicinischer Abhandlungen. Zürich: Gessner 1805.

Collectanea ad omnem rem botanicam. Zürich: Gessner 1807.

(Zusammen mit H. R. Schinz:) *Naturgeschichte der in der Schweiz einheimischen Säugethiere*. Zürich: Gessner 1809.

Versuch eines möglichst vollständigen Wörterbuchs der botanischen Terminologie. Zürich: Orell 1816.

B. Zur Biographie (in Auswahl):

Hirsch A. (Herausgeber): *Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker*, 5, 57, Wien und Leipzig: Urban & Schwarzenberg, 1887. – Schinz H.R.: Nachruf auf J.J. Römer; in: *Naturwissenschaftlicher Anzeiger der Allgemeinen Schweizerischen Gesellschaft für die gesammten Naturwissenschaften* 2, 89–94, 1819; und: Neujahrsstück der Zürcherischen Naturforschenden Gesellschaft auf das Jahr 1820, 22, 1–2. – Storck P.: *Die Anfänge der Tierarzneischule in Zürich*. Vet.-med. Diss. Zürich, 1977.

4. Carl Friedrich Emmert 1780–1834

Prof. Emmert – der erste Dozent unserer tierärztlichen Lehranstalt in Bern – braucht an dieser Stelle kaum noch vorgestellt zu werden: er wurde in den vergangenen Jahren in diesem Archiv mehrmals erwähnt (s. Fankhauser und Hörning 1980, 1985; Hörning 1973), wobei einige fehlerhafte biographische Angaben der älteren Literatur berichtigt werden konnten. So seien die wichtigsten Lebensdaten hier nur in Stichworten wiederholt.

Geboren am 5. Mai 1780 in Göttingen, Studium der Medizin in Tübingen mit Promotion 1805; im gleichen Jahre kam er zusammen mit seinem älteren Bruder August Gottfried Ferdinand Emmert (1777–1819) nach Bern und übernahm den neuen Lehrstuhl für Tierheilkunde an der damaligen Akademie. Beginn der Lehrtätigkeit 1806, im Jahre 1812 zusätzlich Lehrstuhl für Chirurgie und Geburtshilfe an der Medizinischen Fakultät der Akademie, an der bereits sein Bruder als Professor