Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des aminoglucosides

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): **125 (1983)**

PDF erstellt am: **28.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-591525

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.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Schweiz. Arch. Tierheilk. *125,* 301–315, 1983

Antibiotiques et chimiothérapiques – De la recherche à la pratique

VI. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des aminoglucosides

par *M. Pilloud*[1]

Dans ce sixième article sur les antibiotiques et chimiothérapiques, nous présentons le groupe des aminoglucosides.

Bien que le premier membre de cette famille soit l'un des plus anciens des antibiotiques connus, le groupe des aminoglucosides est encore à l'heure actuelle le sujet de nombreuses recherches dans le sens d'une moindre toxicité et d'une plus grande efficacité.

Aminoglucosides

Chimie et biochimie

Particularités chimiques: [13, 21] Les aminoglucosides, appelés aussi aminosides ou oligosaccharides, forment une famille d'antibiotiques composés d'un aminocyclitol et de sucres aminés reliés par les atomes d'oxygène. Les principaux antibiotiques de cette famille peuvent être répartis en 4 groupes et sous-groupes selon l'aminocyclitol, l'ordre et le nombre des sucres (aminés ou non), la présence ou l'absence de ribose, et l'espèce du dernier sucre. Cette répartition peut être représentée par le schéma du tableau 1.

Trois aminoglucosides de peu d'importance ne sont pas classés dans ce schéma: la lividomycine qui compte 4 sucres dont 2 aminés et 1 ribose, ainsi que la ribostamycine et la butyrosine qui ne sont composées que d'aminohexose, de déoxystreptamine et de ribose.

La plupart des aminoglucosides sont produits par des actinomycètes, la gentamicine, la sisomicine et la nétilmicine sont produites par des espèces de micromonospora. Certains de ces antibiotiques, dont la lividomycine, la ribostamycine et la sisomicine sont obtenus par sélection de mutants, d'autres comme l'amikacine et la nétilmicine sont semisynthétiques.

La néomycine B est produite par deux actinomycètes différents:
- par le streptomyces fradiae (en tant que l'une des composantes de la néomycine, l'autre étant la néomycine C)
- par le streptomyces lavendulae (on l'appelle alors framycétine)

La paromomycine et l'aminosidine sont identiques, mais ont aussi une origine différente.

---

[1] Adresse: Dr Michel Pilloud, chemin des Sapins 14, 1170 Aubonne VD

Tableau 1:

Groupe I Aminocyclitol = Streptidine, à l'extrêmité de la chaîne	Groupe II Aminocyclitol = Déoxystreptamine, au milieu de la chaîne		
2 sucres dont 1 aminé	A: 3 sucres dont 1 ribose	B: 2 sucres pas de ribose	
		B′ dernier sucre-glucosamine	B″ dernier sucre-garosamine
Ordre = Streptidine Streptose L-Glucosamine	Ordre = Aminohexose Déoxystreptamine Ribose Aminohexose	Ordre = Aminohexose Déoxystreptamine Glucosamine	Ordre = Aminohexose Déoxystreptamine Garosamine
Streptomycine Dihydrostreptomycine	Néomycine Framycétine Paromomycine	Kanamycine Békanamycine Dibékacine Tobramycine Amikacine	Gentamicine Sisomicine Nétilmicine

Les aminoglucosides sont des bases dont les pKa sont voisins de 8. Il s'agit de substances cristallines fortement hydrosolubles dont les poids moléculaires varient entre 450 et 800. Ces antibiotiques sont résistants à la chaleur, mais la streptomycine est instable en milieu alcalin et sensible aux enzymes de la digestion.

Les solutions sont très stables et peuvent être conservées indéfiniment.

Incompatibilités physico-chimiques: [12, 13, 20] Les aminoglucosides ne peuvent pas être mélangés avec les substances et médicaments suivants: ampicilline, céphalosporines, chloramphénicol, tétracyclines, macrolides, polymyxines, amphotéricine, nitrofuranes, solutions de calcium, corticoides et vitamines des groupes B et C.

Les aminoglucosides des groupes de la kanamycine et de la gentamicine ne peuvent pas être mélangés aux pénicillines: le contact prolongé de l'aminoglucoside et de la pénicilline conduit à une inactivation de l'aminoglucoside in vitro.

Interactions avec d'autres médicaments: [12, 15, 21] Il faut éviter l'administration simultanée par voie parentérale de plusieurs aminoglucosides ou de polymyxines et d'aminoglucosides (augmentation du danger d'ototoxicité et de néphrotoxicité). L'emploi d'aminoglucosides est déconseillé (à moins de précautions particulières) lorsque les patients sont soumis à des narcotiques et relaxants musculaires (blocage neuromusculaire, paralysie respiratoire, apnée), au méthoxyflurane (néphrotoxicité augmentée de manière synergique), au furosémide (augmentation du taux sanguin de l'aminoglucoside et de l'ototoxicité). Les aminoglucosides ayant un effet immunosuppressif, il est déconseillé d'administrer simultanément des corticostéroides [26].

Bactériologie

Mode d'action: [13, 21] Après un transport actif dépendant de l'oxygène, les aminoglucosides du groupe «déoxystreptamine» se fixent sur les ribosomes à la frontière entre les subunités 30 S et 50 S, alors que les streptomycines se fixent à la subunité 30 S. Ces antibiotiques provoquent une erreur de transcription des informations transmises par l'ARN messager, d'où l'insertion de faux acides aminés d'une part et la dissociation des phospholipides de la membrane cellulaire des bactéries, d'où la perte d'acides aminés intracellulaires d'autre part.

In vitro, l'action est bactéricide à des concentrations deux à trois fois plus élevées que les CMI, mais après un temps de latence. Le pH optimum d'action se situe entre 7,5 et 8.

In vivo, l'action bactéricide est moins marquée en cas de leucopénie, mais elle se manifeste aussi dans le pus et les sécrétions.

Spectre d'action: [13, 21] D'une manière générale, les aminoglucosides agissent principalement contre les bacilles aérobes gram− et les staphylocoques.

La streptomycine est le plus actif de ces antibiotiques contre les mycobactéries de la tuberculose, bien que la kanamycine, la lividomycine, la ribostamycine et l'amikacine agissent aussi.

Les pasteurelles aussi sont très sensibles à la streptomycine (exception: Pasteurella multocida). Il faut noter l'activité particulièrement bonne de la kanamycine contre certains proteus.

Les aminoglucosides modernes (gentamicine, tobramycine, sisomicine, amikacine) sont parmi les antibiotiques les plus efficaces contre les pseudomonas aeruginosa.

La paromomycine a en plus une action contre les protozoaires, trichomonas, lamblies, amibes, et même contre les oxyures et les ténias.

Les germes anaérobes, les entérocoques et les spirochètes sont naturellement résistants aux aminoglucosides, les streptocoques et pneumocoques sont très peu sensibles.

Concentrations minimales inhibitrices: [7, 8, 9, 13, 16, 21, 24, 30] Les CMI des germes sensibles varient entre 0,1 et 10 mg/l. Les antibiotiques du groupe de la gentamicine et la tobramycine sont en général actifs à des concentrations plus basses que les autres aminoglucosides.

On notera par exemple les CMI suivantes (modes):

- Streptomycine: staphylocoques 2 mg/l, colibacilles 4 mg/l, salmonelles 8 mg/l, C. pyogenes 2,5 mg/l, listéria 4 mg/l (rapide apparition de résistances)
- Néomycine: staphylocoques 0,25 mg/l, colibacilles et salmonelles 1 mg/l, pseudomonas 16 mg/l.
- Kanamycine: staphylocoques, colibacilles et salmonelles 1 mg/l, pseudomonas 64 mg/l.
- Gentamicine: staphylocoques 0,125 mg/l, colibacilles et salmonelles 0,25 mg/l, pseudomonas 2 mg/l.

La plupart des germes gram− sensibles sont inhibés par des concentrations de 3 à 5 mg/l de gentamicine, netilmicine ou tobramycine, et de 5 à 10 mg/l d'amikacine.

Les taux considérés comme thérapeutiques sont compris entre 1 et 15 mg/l selon les aminoglucosides et les germes.

Résistances: [7, 11, 13, 17, 21, 24] Plusieurs types de résistances existent envers les aminoglucosides.

1) Une résistance chromosomale, apparaissant très rapidement et brusquement (type streptomycine) est due à une modification de la subunité 30 S des ribosomes. Cette résistance est associée à des CMI supérieures à 1 g/l et, parmi les aminoglucosides, ne se trouve que chez les streptomycines.

2) Une résistance chromosomale, apparaissant progressivement de manière plus ou moins rapide selon l'antibiotique, est basée sur une inactivation enzymatique des aminoglucosides et se trouve chez tous les membres de cette famille, y compris streptomycines.

3) Une résistance extrachromosomale, transmise par plasmide, est aussi basée sur une inactivation enzymatique.

Ces deux derniers types de résistances par inactivation enzymatique entraînent des CMI de l'ordre de 100 mg/l.

Les recherches ont permis de trouver des antibiotiques dont les divers sites sont protégés de ces enzymes. Ainsi l'amikacine n'est sensible qu'à un enzyme (acétylase), alors que six enzymes différents peuvent inactiver la kanamycine.

Les résistances chromosomales sont en général croisées, mais à sens unique, partant du groupe de la gentamicine → kanamycine → néomycine → streptomycine. Elles se développent relativement rapidement en cours de traitement avec la kanamycine (résistance type érythromycine).

Depuis longtemps déjà, les résistances à la streptomycine sont très nombreuses: près de 50% des colibacilles, 40% des staphylocoques et même 100% des colibacilles chez les veaux dans la fin des années 70. Au même moment 2,7% des staphylocoques et 15,4% des colibacilles (47% chez les veaux) étaient résistants à la néomycine et à la kanamycine, mais tous les staphylocoques et colibacilles étaient sensibles à la gentamicine qui n'avait pas encore été mise sur le marché vétérinaire en Suisse.

On a trouvé des résistances multiples à la gentamicine, transmises par plasmides, chez les klebsielles, entérobacters, serratia, proteus indol positif, providentia, moraxelles et pseudomonas aeruginosa, mais les colibacilles, salmonelles, proteus indol négatif, citrobacters et staphylocoques ne semblent pas encore présenter ce type de résistances. Les résistances à la gentamicine sont cependant déjà relativement nombreuses et causent un problème réel dans certains hôpitaux.

Interaction avec d'autres antibiotiques: [7, 21, 25] En règle générale les combinaisons (et non les mélanges!) avec les bétalactames sont synergiques, les combinaisons avec les autres antibiotiques sont additives. La combinaison avec l'association triméthoprime-sulfamidé est souvent synergique.

On notera les exceptions suivantes: sont souvent synergiques les associations de gentamicine et polymyxines (pseudomonas, moraxelles), de streptomycine et de tétracycline (klebsielles, brucelles, C. pyogenes) de gentamicine et de macrolides ou lincosanides (colibacilles, aerogenes).

Sont antagonistes les associations d'aminoglucosides et de chloramphénicol (entre autres envers les proteus et entérobactéries).

Pharmacocinétique

Diffusion dans l'organisme: [3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 20, 21, 22, 23, 27, 28, 30, 32] Les aminoglucosides, étant fortement hydrosolubles, ne traversent que peu ou pas les membranes lipoprotéiniques. De ce fait, ils n'occupent que le liquide extracellulaire, ne passent pratiquement pas dans le liquide céphalorachidien et ne diffusent que très peu dans le lait. Le principe de diffusion non-ionique n'est pas suivi: en effet, comme il s'agit de bases de pKa voisins de 8, on devrait obtenir dans le lait des taux semblables à ceux que l'on trouve pour les macrolides, or les concentrations dans le lait d'une mamelle saine sont beaucoup inférieures aux concentrations sériques (⅕ à ½). L'augmentation des taux en cas d'inflammation, contraire au principe de diffusion non-ionique, est due à la perméabilité plus grande des tissus endommagés.

Les concentrations d'aminoglucosides dans les séreuses et le fluide synovial sont proches des taux sériques.

Comme conséquence de ce qui précède, les volumes de distribution de tous les aminoglucosides et chez toutes les espèces sont voisins de 0,3 l/kg, un peu plus grand chez les petits animaux (0,25 à 0,45 l/kg) que chez les grands (0,15 à 0,25 l/kg).

Liaison aux protéines: [8, 13, 21, 31, 33, 35] En général la liaison des aminoglucosides aux protéines sériques est très faible (moins de 10%). La streptomycine chez les humains avec 30% (dihydrostreptomycine moins de 20%) et les aminoglucosides du groupe de la néomycine chez les bovins avec 50% constituent des exceptions.

La liaison aux protéines du lait, inférieure à 15% et celle aux protéines des sécrétions mammaires pendant le tarissement, inférieure à 25% (néomycine 35%) sont aussi relativement faibles.

Par contre la liaison aux protéines des tissus mammaires est extrêmement forte (70 à 95%).

Elimination: [3, 4, 5, 6, 10, 13, 14, 20, 21, 30, 32] Les aminoglucosides sont essentiellement éliminés dans l'urine par filtration glomérulaire. La fraction extrarénale de l'élimination est de l'ordre de 2%. Les concentrations d'antibiotiques dans l'urine sont très élevées (100 fois supérieures aux taux sériques) et peuvent atteindre plus d'un gramme par litre.

L'élimination des aminoglucosides suit une courbe biexponentielle particulière: après une phase principale rapide ($t_{½}$ compris entre 1 et 5 heures selon les espèces et les médicaments), il se produit une phase résiduelle débutant vers la 12e heure avec un $t_{½}$ de 40 heures pour la kanamycine chez les chevaux et en général supérieur à 100 heures pour les divers aminoglucosides chez les humains.

Le tableau 2 donne les valeurs des temps de demi-élimination (phase principale) de quelques aminoglucosides chez les humains et quelques espèces animales.

Résidus: [18, 22, 23] En général les résidus d'aminoglucosides dans la musculature persistent moins longtemps que les taux sériques; il n'en va pas de même au point d'injection où la streptomycine peut être retrouvée jusqu'à 45 jours après l'ap-

Tableau 2: Temps de demi-vie de quelques aminoglucosides (en heures)

Médicament	Humains	Bovins	Chevaux	Chiens
Amikacine	1,8—2,3	—	—	—
Dibékacine	1,9	—	—	—
Gentamicine	2,4	1,85	2	1,25
Kanamycine	2	3,55	2	1
Lividomycine	3,5	—	—	—
Néomycine	—	3,25	—	—
Paromomycine	—	4,65	—	—
Sisomicine	2,8	—	—	—
Streptomycine*	2,8	2,5	2,2	**
Tobramycine	2	—	—	—

— N'est pas utilisé par voie parentérale chez l'espèce en question
* Humains: Streptomycine, Animaux: Dihydrostreptomycine
** La valeur nous manque

plication. Les temps de demi-vie des aminoglucosides, et particulièrement de la néomycine, sont beaucoup plus grands dans l'urine (t½ = 9 h.) et dans le cortex rénal (t½ = 38 h.) que dans le sang. Ce phénomène est très probablement en relation avec la très grande néphrotoxicité de la néomycine (voir à ce chapitre).

Dosages et administrations

Perfusions continues: [3, 6, 13, 21] A cause de l'extrême toxicité des aminoglucosides (voir à ce chapitre), il est impossible de maintenir pendant toute la durée du traitement des taux sériques d'antibiotiques correspondant aux concentrations minimales bactéricides, même avec les perfusions continues lentes qui constitueraient le dosage minimum. En médecine humaine, on a aussi recouru à un compromis: les concentrations bactéricides sont maintenues pendant quelques heures au maximum, et même les taux bactériostatiques ne sont pas maintenus en permanence. C'est pourquoi nous ne donnons ici que des dosages permettant de maintenir pendant 6 heures seulement des concentrations sériques correspondant à l'ordre de grandeur des concentrations minimales bactéricides. Le tableau 3 donne les valeurs des premières doses rapides et des doses de maintien pour quelques aminoglucosides, afin de permettre une comparaison avec les dosages courants.

Injections intraveineuses intermittentes: A cause des pics très dangereux des taux sanguins provoqués par ce genre d'administration, nous le déconseillons absolument. En effet, avec un intervalle de dosage de 6 heures, à peine compatible avec une pratique en clientèle rurale, les doses de kanamycine chez les bovins (cas le plus favorable) doubleraient par rapport au dosage ci-dessus et les pics au début de l'intervalle de dosage atteindraient des concentrations de 35 mg/l. Nous renonçons donc à une tabelle de dosages pour ce mode d'administration.

Injections intramusculaires: [3, 4, 5, 6, 10, 13, 21, 30] Grâce à l'excellente résorption des aminoglucosides, d'où une biodisponibilité de 90%, c'est le mode d'adminis-

Tableau 3: Dosage des aminoglucosides par perfusion continue (premières doses et suivantes en mg/kg)

Médicament	Cmin	Humains		Bovins		Chevaux		Chiens	
	mg/l	D*	D_6	D*	D_6	D*	D_6	D*	D_6
Amikacine	5	1,1	2,2						
Gentamicine	1	0,27	0,48	0,18	0,4	0,2	0,41	0,5	0,82
Kanamycine	10	2,6	5,5	1,8	2,2	2,1	4,4	3	12,5
Néomycine	10			3,2	4,1				
Streptomycine[1]	15	5,2	8	3,3	5,5	2,55	4,9		
Tobramycine	1	0,28	0,57						

[1] Humains: Streptomycine, Animaux: Dihydrostreptomycine

D* = *dose initiale,* D_6 = *dose totale administrée à vitesse constante au cours de 6 heures.*

tration le plus favorable pour un traitement systémique. ½ à 1 heure après l'injection, le taux maximum est atteint et ensuite les concentrations sériques diminuent de manière identique à celle que l'on aurait après des injections intraveineuses. Il ne résulte donc aucun effet dépôt, seuls les pics dangereux sont avantageusement évités.

En médecine humaine, le choix du dosage est tel que les taux sériques maxima sont à la limite des concentrations régulièrement toxiques. Les concentrations bactéricides sont juste atteintes, ou dans les cas les plus favorables, maintenues quelques heures, mais les concentrations bactériostatiques persistent pendant 6 à 12 heures.

La répétition du traitement se fait, selon la gravité du cas et l'antibiotique choisi, après 6 heures à 12 heures ou même plus. Il s'agit là d'un compromis auquel on est obligé de se résigner.

Nous donnons dans le tableau 4 les dosages habituels moyens de quelques aminoglucosides et les taux qui sont obtenus après 1, 6 et 12 heures chez les humains, les bovins et les chevaux, et ½, 3 et 6 heures chez les chiens.

Injections sous-cutanées: [18, 30] Après des injections sous-cutanées, la biodisponibilité des aminoglucosides est plus faible qu'après les injections intramusculaires et vaut environ 70% pour la kanamycine. Avec des dosages semblables, les concentrations maxima sont donc inférieures, mais des taux bactériostatiques persistent plus longtemps. Les injections sous-cutanées permettraient d'éviter le problème des résidus dans la musculature au point de l'injection, pour autant que des taux maxima plus faibles soient suffisants pour le succès de la thérapie, le dosage ne pouvant pas être augmenté (toxicité).

Injections intra-péritonéales: [13, 15, 21] Les injections intra-péritonéales d'aminoglucosides devraient être si possible évitées à cause du risque de blocage neuromusculaire avec apnée dû à un effet curarisant.

Administration orale: [13, 21] Après une administration orale, une partie minime (moins de 5%) est absorbée et passe dans le sang. Chez les patients avec un trouble de la fonction rénale, cela peut être suffisant pour que les taux sanguins augmentent dangereusement lors d'une thérapie de longue durée et particulièrement avec la néomycine.

Tableau 4: Dosages de quelques aminoglucosides et taux obtenus (voie intramusculaire)

Espèce		Gentamicine	Kanamycine	Streptomycine*
Humains	D	1	5	15
	C_1	4	10	25
	C_6	0,65	2,4	8
	C_{12}	0,11	0,3	1,7
Bovins	D	1	5	15
	C_1	3,4	16	65
	C_6	0,3	3	15,5
	C_{12}	0	0,8	3,4
Chevaux	D	1	5	
	C_1	4,8	12,5	
	C_6	0,7	2,5	
	C_{12}	0,09	0,34	
Chiens	D	2	10	
	$C_{1/2}$	3	30	
	C_3	0,7	3	
	C_6	0,13	0,4	

D en mg/kg C en mg/l * Humains: Streptomycine Bovins: Dihydrostreptomycine

Les dosages pour effet local dans les intestins de la néomycine, de la kanamycine et de la streptomycine par voie orale sont de l'ordre de 1 à 4 g (15 à 60 mg/kg) par jour en médecine humaine.

Application locale externe: [13, 21] Appliqués sur des blessures ou sur les conjonctives, les aminoglucosides ne diffusent que très peu et lentement à l'intérieur des tissus. Ils ne permettent donc que difficilement de combattre une infection établie en profondeur. Par contre, ils forment une barrière efficace contre les germes qui pourraient se déposer par souillure.

La néomycine, en association ou non avec une polymyxine ou de la bacitracine, convient particulièrement à ce genre d'emploi. Une apparition de résistances parmi les germes est très rare lors d'emploi externe, contrairement au cas de l'emploi oral.

Application intramammaire: [1, 2, 19, 27, 33, 34, 35] Appliqués par voie intramammaire, les aminoglucosides restent longtemps dans le pis (plus de 2 heures pour la dihydrostreptomycine) avant de se répartir dans la tétine, 8 heures après l'application, on trouve la dihydrostreptomycine au fond de la mamelle, mais la diffusion dans les tissus est très faible et très irrégulière. Dans les cas de mammites aiguës, un moyen de propulsion (spray, grand volume de solution de glucose) est presque indispensable pour que l'antibiotique atteigne le lieu de l'infection.

Un autre désavantage des aminoglucosides dans le traitement des mammites est l'éloignement du pH du lait de leur pH optimum d'action. En période de lactation, des résidus persistent dans le lait pendant 7 à 10 traites.

La faible et lente diffusion des aminoglucosides est par contre favorable à l'emploi de ces antibiotiques pour la mise-à-goutte. Grâce à la forte hydrosolubilité et une

très forte liaison aux protéines des tissus mammaires qui empêchent le passage des aminoglucosides dans le sang (le temps de demi-vie dans la mamelle étant plus de 40 fois celui du chloramphénicol), il est possible de trouver des concentrations thérapeutiques dans le lait pendant 10 jours avec des doses de 500 mg à 1 g de streptomycine ou de néomycine. Dans certaines préparations pour le tarissement, des taux efficaces de néomycine se maintiennent même plus longtemps avec des doses de 200 mg seulement.

Effets secondaires

Toxicité: [8, 13, 15, 21] A cause de la persistance prolongée des aminoglucosides dans l'oreille interne et les reins (t½ 6 à 10 fois celui dans le sérum), ces antibiotiques sont ototoxiques et néphrotoxiques. La toxicité est dépendante de la dose. Par exemple, des taux de gentamicine supérieurs à 10 mg/l pendant quelques heures, ou le maintien de 2 mg/l pendant toute la thérapie font apparaître régulièrement les signes de toxicité chez les humains.

Des troubles ou la perte irréversibles de l'ouïe provoqués par la dihydrostreptomycine, même parfois après l'arrêt du traitement et de manière brusque, ont condamné son emploi en médecine humaine. Par contre, les troubles de l'équilibre dûs à la streptomycine peuvent être partiellement compensés chez les humains.

Le fait que la perte de l'ouïe chez les animaux domestiques serait moins grave que la perte de l'équilibre (contrairement au cas des humains) pourrait justifier l'emploi presque exclusif de dihydrostreptomycine en médecine vétérinaire.

Aux dosages habituels, les différentes toxicités variant beaucoup d'un aminoglucoside à l'autre, nous avons essayé de représenter chaque risque par le système des + dans le tableau 5.

Tableau 5: Risques de toxicités des divers aminoglucosides aux dosages courants

Médicament	Toxicité vestibulaire	Toxicité cochléaire	Toxicité rénale
Amikacine	(+)	+	+ +
Dihydrostreptomycine	+ +	+ + +	(+)
Gentamicine	+(+)	+	+ +
Kanamycine	+	+ +	+ +
Néomycine	+	+ + +	+ + +
Paromomycine	+	+ + +	+ + +
Streptomycine	+ + +	+ +	(+)
Tobramycine	(+)	(+)	(+)

Sensibilisation et réactions allergiques: [13, 21] La streptomycine peut provoquer des réactions allergiques, non seulement chez les patients, mais aussi chez le personnel soignant. La dihydrostreptomycine conduit beaucoup plus rarement à ce phénomène et peut parfois être appliquée sans danger à des patients sensibles à la strepto-

mycine. Des allergies à la néomycine ou à la kanamycine sont très rares, mais sont alors souvent croisées.

Blocage neuromusculaire: [13, 21] Un blocage neuromusculaire, provoquant des paralysies et apnées, a souvent été décrit pour les aminoglucosides, surtout après emploi intrapéritonéal. Les patients atteints de myasthénie grave y sont particulièrement sensibles. L'administration intraveineuse de sels de calcium permet le mieux de combattre cet effet secondaire. La néostigmine et autres inhibiteurs de la cholinestérase sont moins efficaces.

Dans le même ordre d'idée, nous rappelons l'hypocalcémie induite par les aminoglucosides et qui peut être dangereuse en période de part chez les vaches sujettes aux parésies [26].

Autres effets secondaires: [13] D'autres effets secondaires, tels irritation locale au lieu de l'injection ou superinfections (sujets développés pour d'autres antibiotiques), sont possibles avec les aminoglucosides. Le plus important de ces effets secondaires est le syndrome de malabsorption lors d'administration orale de néomycine.

Conclusions pour la pratique

Résumé des particularités principales: Les aminoglucosides sont des bases de pKa voisins de 8, fortement hydrosolubles, et très stables en solution neutre. Parmi les incompatibilités physico-chimiques, il faut rappeler celle de tous les aminoglucosides avec l'ampicilline et celle des aminoglucosides des groupes de la kanamycine et de la gentamicine avec toutes les pénicillines (inactivation de l'aminoglucoside in vitro).

Les aminoglucosides agissent principalement contre les germes gram− et les staphylocoques, induisant une erreur de transcription des informations transmises par l'ARN messager. Le transport actif de ces antibiotiques à l'intérieur des bactéries étant dépendant de l'oxygène, ces médicaments sont inactifs envers les germes anaérobes [13, 21]. Le pH optimum d'action se situe entre 7,5 et 8. Les CMI sont comprises entre 0,1 et 10 mg/l, les concentrations bactéricides étant en général 2 à 3 fois plus élevées. Les taux thérapeutiques in vivo pourront cependant atteindre 5 à 15 mg/l.

En plus des résistances naturelles, 3 types de résistances existent envers les aminoglucosides: la résistance chromosomale à apparition brusque qui entraîne des CMI supérieures à 1 g/l (seulement chez les streptomycines), une résistance chromosomale apparaissant plus ou moins rapidement et une résistance extrachromosomale, ces deux dernières étant basées sur des inactivations enzymatiques et entraînant des CMI supérieures à 100 mg/l. Le nombre de germes résistants à la streptomycine est extrêmement élevé (jusqu'à 100% des colibacilles chez les veaux). Les résistances à la gentamicine, bien que rares, deviennent cependant déjà un réel problème dans certains hôpitaux.

Les aminoglucosides diffusent très mal dans les tissus, restant dans le compartiment où ils ont été placés: sang et liquide extracellulaire (parentéral), intestins (oral), lait (intramammaire), surface des blessures (local), etc. Les volumes de distribution, lors d'administrations parentérales, sont voisins de 0,3 l/kg. La liaison aux protéines sériques de tous les aminoglucosides, à l'exception de la streptomycine et de la néo-

mycine (et dérivés) est extrêmement faible (moins de 10%). Les temps de demi-vie sont en général de l'ordre de 2 heures, sauf chez les chiens où ils sont nettement plus courts (1 h).

A cause de la très grande toxicité (vestibulaire, cochléaire ou rénale) des aminoglucosides, il est impossible de maintenir pendant toute la durée du traitement des concentrations bactéricides ou même bactériostatiques. On est donc obligé de se résigner à un compromis, les dosages étant fonctions des concentrations maxima autorisées.

Conséquences pour le praticien: Mises à part certaines indications particulières, l'application parentérale d'aminoglucosides sera réservée à des cas désespérés (septicémies à germes insensibles à la pénicilline, infections à germes multirésistants, tels pseudomonas, staphylocoques, proteus, etc.), d'une part à cause de la toxicité de ces médicaments et d'autre part à cause du risque d'apparition de résistances à des antibiotiques qui constituent aussi parmi les derniers espoirs en médecine humaine, tels que la gentamicine (et son groupe), la tobramycine et l'amikacine. C'est pourquoi nous regrettons la mise sur le marché vétérinaire de la gentamicine, alors que le recul n'est pas encore suffisant en médecine humaine pour juger du danger d'apparition des résistances, comme cela avait déjà été le cas avec l'ampicilline (voir un prochain article).

Les seules indications pour l'usage de ces aminoglucosides modernes pourraient être (en médecine vétérinaire des animaux de compagnie) les infections chirurgicales, où ils constituent les antibiotiques les plus efficaces malgré leur faible diffusion [29]. Le prix de ces médicaments est prohibitif pour les grands animaux puisque 1 g d'amikacine (dose journalière pour un humain) coûte actuellement 90 francs suisses.

Si la principale indication de la streptomycine est la tuberculose en médecine humaine, ce sera la pasteurellose en médecine vétérinaire (en association avec la pénicilline G ou une tétracycline). La streptomycine sera aussi utile contre les staphylocoques grâce au synergisme avec la pénicilline G. Dans les mammites, un moyen de propulsion (spray ou grand volume de glucose) sera cependant indispensable[2]. Les infections à colibacilles et autres entérobactéries ne constituent plus une indication pour la streptomycine. L'usage systématique et généralisé d'une préparation combinée de streptomycine et de pénicilline, qui n'est plus une préparation à large spectre à cause du nombre élevé de résistances à la streptomycine, est à déconseiller. Le dosage de la streptomycine sera de 10 à 15 mg/kg par jour lors d'application intramusculaire ou sous-cutanée.

La néomycine est l'antibiotique de ce groupe que l'on réservera à l'emploi local externe où il présente les avantages d'une très rare sensibilisation et d'une faible apparition de résistances. Cet antibiotique convient aussi à la mise-à-goutte.

La kanamycine, maintenant presque abandonnée en médecine humaine, est l'aminoglucoside qui sera le plus utile en médecine vétérinaire, par voie parentérale, et particulièrement chez les ruminants, dans les infections à proteus, entérobactéries,

---

[2] La streptomycine ne convient cependant pas à la mise-à-goutte, à cause du risque d'apparition brusque des résistances.

staphylocoques (attention à l'apparition relativement rapide des résistances). Chez les chiens, son élimination plus rapide représente un désavantage sérieux par rapport aux autres espèces. Le dosage de la kanamycine sera de 5 à 10 mg/kg à intervalles de 8 à 12 heures chez les chevaux et les ruminants, de 10 mg/kg à intervalles de 6 heures chez les chiens, par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Les injections intraveineuses rapides d'aminoglucosides sont contre-indiquées, seules sont permises les perfusions lentes.

Résumé

Nous avons analysé les particularités des aminoglucosides. Les principales sont la forte hydrosolubilité, la faible diffusion dans les tissus, la faible liaison aux protéines sériques mais forte liaison aux protéines du tissus mammaire, l'élimination rapide du sérum par filtration rénale, l'existence de 3 types de résistances différents (2 chromosomales, 1 extrachromosomale) et la très grande toxicité qui interdit le maintien des concentrations thérapeutiques pendant tout le traitement. Il faut aussi noter que seuls les groupes de la streptomycine et de la néomycine peuvent être mélangés aux pénicillines, à l'exception de l'ampicilline.

Pour la pratique, nous en avons tiré les conclusions que l'administration parentérale de ces antibiotiques doit être réservée aux cas désespérés (par ex. septicémies), à l'exception de l'indication particulière suivante: les pasteurelloses pour la dihydrostreptomycine, en association avec la pénicilline G (mélange possible) ou une tétracycline (pas de mélange) (association obligatoire).

L'utilisation d'une préparation combinée de streptomycine et de pénicilline G est à éviter dans tous les cas où la pénicilline G suffirait. Du reste, il ne s'agit plus d'une préparation à large spectre à cause des nombreuses résistances à la streptomycine. Les infections à colibacilles ne sont plus une indication de cet antibiotique.

La kanamycine sera utilisée dans les infections à proteus, entérobactéries ou staphylocoques résistants à des antibiotiques moins toxiques. Son emploi devra être limité à cause de l'apparition relativement rapide des résistances.

La néomycine sera réservée à l'emploi local externe ou intramammaire où elle présente les avantages d'une sensibilisation très rare et de l'apparition lente des résistances. A cause de sa faible diffusion dans les tissus et de sa persistance au lieu de l'application, elle convient mieux à la prévention des infections qu'à l'élimination des germes qui auraient déjà pénétré en profondeur.

L'emploi en médecine vétérinaire des aminoglucosides modernes (gentamicine, amikacine, tobramycine, etc.), qui constituent parmi les dernières ressources en médecine humaine, nous semble prématuré, des problèmes de résistances étant apparus dans les hôpitaux, et des conclusions pour la médecine vétérinaire ne pouvant pas encore être tirées. Actuellement, la seule indication serait les infections chirurgicales chez les animaux de compagnie.

Zusammenfassung

Wir haben die Eigenschaften der Aminoglycoside analysiert, es seien die wichtigsten hier zusammengestellt: die gute Wasserlöslichkeit, die schwache Gewebsdiffusion, die schwache Bindung an die Serumproteine bei starker Bindung an die Gewebe der Milchdrüse, die rasche Ausscheidung aus dem Serum durch Nierenfiltration, das Vorhandensein von drei verschiedenen Resistenztypen (zwei chromosomale und ein extrachromosomaler) und die grosse Toxizität, die ein Beibehalten von therapeutischen Serumkonzentrationen während der ganzen Behandlung ausschliesst. Es sei auch erwähnt, dass nur die Gruppen des Streptomyzins und des Neomyzins mit Penizillinen gemischt werden können. Ampizillin hingegen kann mit keinem Aminoglycosid gemischt werden.

Wir haben daraus den Schluss für die Praxis gezogen, dass die parenterale Anwendung der genannten Antibiotika auf sehr schwere Fälle beschränkt werden muss (z. B. Septikaemien) ausser bei

folgender Indikation: Die Pasteurellosen können mit Dihydrostreptomyzin assoziiert mit Penizillin G (eine Mischspritze ist dabei möglich) oder mit einem Tetrazyklin (Mischspritze unmöglich) behandelt werden.

Ein Kombinationspräparat von Streptomyzin und Penizillin G soll in allen Fällen vermieden werden, wo die Anwendung von Penizillin G allein genügt. Im übrigen handelt es sich nicht mehr um ein Breitspektrumpräparat, da zu viele Keime resistent auf Streptomyzin sind. Koliinfektionen stellen keine Indikation für Streptomyzin mehr dar.

Kanamyzin soll bei Infektionen mit Proteus, Enterobakterien oder Staphylokokken, die auf weniger toxische Antibiotika resistent sind, verwendet werden. Wegen des relativ raschen Auftretens von Resistenzen muss sein Gebrauch eingeschränkt werden.

Neomyzin sollte der lokalen äusseren oder intramammären Anwendung vorbehalten sein, wobei die Vorteile einer sehr seltenen Sensibilisierung und einer langsamen Resistenzentwicklung zusammenfallen. Wegen seiner geringen Gewebsdiffusion und seinem Verweilen am Anwendungsort eignet es sich besser zur Prävention von Infektionen als zur Vernichtung von Keimen, die bereits in die Tiefe eingedrungen sind.

Der Gebrauch der modernen Aminoglykoside (Gentamizin, Amikazin, Tobramyzin, etc.), die zu den letzten Hilfsmitteln gehören, zu denen die Humanmedizin greifen kann, scheint uns in der Veterinärmedizin verfrüht zu sein. Es sind Resistenzprobleme in den Spitälern aufgetreten, die es noch nicht erlauben, die Schlüsse daraus für die Tiermedizin zu ziehen. Eine einzige Indikation für diese Medikamente könnten zur Zeit chirurgische Infektionen bei Kleintieren darstellen.

Riassunto

Nella presente nota sono state analizzate le proprietà degli aminoglicosidi; qui di seguito ne riassumiamo le principali: la buona solubilità in acqua, la debole diffusione tissutale, il debole legame alle proteine sieriche, il forte legame ai tessuti mammari, la rapida eliminazione dal siero per filtrazione renale, la presenza di tre diversi tipi di resistenza (due cromosomici ed uno extracromosomico) e la elevata tossicità che impedisce il mantenimento di concentrazioni sieriche terapeutiche durante l'intero trattamento. Va anche ricordato che solo i gruppi della streptomicina e della neomicina possono essere mescolati con le penicilline. L'ampicillina non può essere mischiata con alcun aminoglicoside.

In conseguenza di ciò abbiamo tirato la conclusione pratica che l'impiego parenterale dei citati antibiotici deve essere limitato a casi molto gravi (per esempio setticemie) eccettuato quanto segue: le pasteurellosi possono essere curate con diidrostreptomicina associata con penicillina G (i due antibiotici possono essere iniettati contemporaneamente) o con tetraciclina (i due antibiotici vanno iniettati separatamente).

Va in ogni caso evitato un preparato di combinazione di streptomicina e penicillina G, ogni volta che sia sufficiente l'impiego della sola penicillina G. In oltre non si tratta più di un preparato di ampio spettro, dato che troppi germi sono resistenti alla streptomicina. Le infezioni da coli non costituiscono più alcuna indicazione per la streptomicina.

La canamicina deve essere impiegata nelle infezioni dovute al proteus, enterobatteri o stafilococchi, che sono resistenti nei confronti di antibiotici meno tossici. Data la rapida insorgenza di resistenze, il suo uso deve essere limitato. La neomicina dovrebbe essere riservata all'applicazione locale esterna o intramammaria; tale antibiotico ha il vantaggio di causare assai raramente sensibilizzazione e assai lentamente sviluppo di resistenza. Considerando la sua limitata diffusione tissutale e la sua permanenza nel luogo di applicazione, essa si adatta meglio alla prevenzione delle infezioni che alla distruzione di germi che sono già penetrati in profondità.

L'uso di moderni aminoglicosidi (gentamicina, amicacina, tobramicina, ecc.) sembra essere prematurato nella medicina veterinaria, mentre appartiene agli ultimi ausili che la medicina umana può impiegare. In ospedali sono comparsi problemi di resistenza, che non permettono ancora di tirare conclusioni concernenti la medicina animale. La sola indicazione per l'impiego di tali medicamenti potrebbe essere costituita per il momento da infezioni chirurgiche dei piccoli animali.

Summary

The properties of the aminoglycoside antibiotics are analysed. Of importance are the high solubility in water, the slow diffusion in tissues, the low binding to plasma proteins, the high affinity for proteins of the mammary gland, the rapid elimination (by glomerular filtration), the existence of 3 types of resistance (2 chromosomal, 1 extrachromosomal) and the considerable toxicity, which prevents maintaining a therapeutic level throughout the course of treatment. It should be remembered that only drugs from the streptomycin-neomycin group can be mixed with penicillins (except for ampicillin).

For practical purposes the following conclusions hold: The parenteral use of these drugs should be restricted to desperate cases (such as septicaemias) except for the special indication [1] dihydrostreptomycin associated to penicillin g (mixing is possible), [2] dihydrostreptomycin associated to a tetracycline (do not mix!) for pasteurellosis.

The use of the combination of streptomycin with penicillin g is to be avoided in all cases for which penicillin alone is satisfactory. Parenthetically, this is no longer a broad spectrum combination, due to the high incidence of streptomycin resistance. Coli infections are no longer to be treated with this combination.

Kanamycin is useful in proteus, enterobacterial and staphylococcal infections resistant to less toxic antibiotics. Its use should be limited in view of the rapidly developping resistance.

Neomycin should be reserved for local (external or intramammary) use, where it has the advantage of rarely sensibilising and slowly causing resistance. Because of its slow diffusion in tissues and its persistence at the site of application it is suited for prevention rather than treatment of infections already established deeply in the tissue.

It seems premature to use the modern aminoglycosides (gentamycin, amikacin, tobramycin) in veterinary practice. They belong to the last resort in human medicine and problems of resistance have appeared in hospitals. No inference can be drawn at the moment to veterinary medicine. Presently, the only indications that seem acceptable are surgical infections in companion animals.

Bibliographie

[1] *Archimbault Ph., Aubert A. et Haas P.:* Résidus de cloxacilline et de néomycine dans le lait après leur administration, en association, par voie galactophore. Rec. Méd. Vét. *154,* 11 951–956 1978. – [2] *Archimbault Ph., Boutier C., Fellous R. et Muscat G.:* Concentration et élimination dans le lait de quelques antibiotiques après leur administration intramammaire. Bull. Soc. Vét. Prat. de France *63* 3 163–183 1979. – [3] *Baggot J. D.:* Pharmacokinetics of kanamycin in dogs. J. Vet. Pharmacol. Therap. *1* 163–170 1978. – [4] *Baggot J. D.:* Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals. JAVMA *176* 10 (2) 1085–1090 1980. – [5] *Beech J., Kohn C., Leitch M., Weinstein A. J. and Gallagher M.:* Therapeutic use of gentamicin in horses: concentration in serum, urine and synovial fluid and evaluation of renal function. Am. J. Vet. Res. *38* 1085–1087 1977. – [6] *Brown M. P., Stover S. M., Kelly R. H. and Farver T. B.:* Kanamycin Sulfate in the horse: serum, synovial fluid, peritoneal fluid and urine concentrations after single-dose intramuscular administration. Am. J. Vet. Res. *42* 1823–1825 1981. – [7] *Bulling E.:* Über die Wirkung einiger Antibiotika auf Corynebacterium Pyogenes. Berliner u. Münchener Tierärztliche Wschr. *67* 23 381–384 1954. – [8] *Conzelman G. M.:* Pharmacotherapeutics of aminoglucoside antibiotics. JAVMA 176 10 (2) 1078–1080 1980. – [9] *Cox H. U. and Luther D. G.:* Determination of antimicrobial susceptibility of pseudomonas aeruginosa by disk diffusion and microdilution methods. Am. J. Vet. Res. *41* 906–909 1980. – [10] *English P. B. and Roberts M. C.:* Antimicrobial chemotherapy in the horse: I Pharmacological considerations. J. of equine medicine and surgery *3* 6 259–268 1979. – [11] *Glantz P. J.:* In vitro sensitivity of E. coli to antibiotics and nitrofurans. Cornell vet. *52* 552–562 1962. – [12] *Glaser U.:* Arzneimittelwechselwirkungen mit antimikrobiellen Substanzen. Deutsche Tierärztl. Wschr. *86* 274–280 1979. – [13] *Goodman Gilman A., Goodman L. S. and Gilman A.:* The pharmacological basis of therapeutics. 6th edition, Macmillan Publishing Co 1980. – [14] *Hammond P. B.:* Dihydrostreptomycin dose-serum relationship in cattle. JAVMA *122* 203–206 1953. – [15] *Lang E.:* Antibiothérapie, un guide pratique, édité par Sandoz SA, département pharmaceutique division

Suisse, Bâle. – [16] *Linzenmeier G. und Seeliger H.:* Die in vitro-Empfindlichkeit von listeria monocytogenes gegen Sulfonamide und Antibiotica. Zbl. Bakt I *160* 543–558 1954. – [17] *Mánsson J. and Niléhn P. O.:* Sensitivity of bacteria isolated from veterinary clinical material to various antibiotics. Nord. Vet. Med. *11* 289–297 1959. – [18] *Mercer H. D., Rollins L. D., Garth M. A. and Carter G. G.:* A residue study and comparison of penicillin and dihydrostreptomycin concentrations after intramuscular and subcutaneous administration in cattle. JAVMA *158* 6 776–779 1971. – [19] *Muller R. und Berchtold M.:* Glucose-Lösung zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei akuten Mastitiden des Rindes. Schweiz. Arch. Tierheilk. *123* 121–127 1981. – [20] *Neugebauer J. und Morant J.:* Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 1982 vol. 1 u. 2, Verlag Documed AG Basel. – [21] *Neuman M.:* Antibiotika Kompendium. Verlag Hans Huber Bern 1981. – [22] *Nouws J. F. M. and Ziv G.:* Tissue distribution and residues of aminoglucoside antibiotics in normal dairy cows. Tijdschr. Diergeneesk. *102* 20 1187–1196 1977. – [23] *Nouws J. F. M. and Ziv G.:* Tissue distribution and residues of benzylpenicillin and aminoglucoside antibiotics in emergency-slaughtered ruminants. Tijdschr. Diergeneesk. *103* 2 140–151 1978. – [24] *Penseyres J.-H.:* Empfindlichkeit und Resistenz verschiedener bakterieller Erregerspezies tierischer Herkunft gegenüber verschiedenen antimikrobiellen Substanzen. Thèse Berne 1980. – [25] *Rosselet A., Schluep J. and Knüsel F.:* A quantitative in vitro evaluation of the combined action of benzylpenicillin and dihydrostreptomycin on staphylococci isolated from the bovine udder with special regard to synergistic activities. Zbl. Vet. Med. B *24* 35–52 1977. – [26] *Ruckebusch Y.:* Incompatibilités médicamenteuses et Pharmacovigilance, dans le dictionnaire des médicaments vétérinaires. Edition Le Point vétérinaire 1979. – [27] *Siddique I. H., Loken K. I. and Hoyt H. H.:* Concentrations of neomycin, dihydrostreptomycin and polymyxin in milk after intramuscular or intramammary administration. JAVMA *146* 6 594–599 1965. – [28] *Stalheim O. H. V.:* Absorption and excretion of tritiated dihydrostreptomycin in cattle and swine. Am. J. Vet. Res. *31* 3 497–500 1970. – [29] *Stone H. H., Kolb L. D., Geheber C. E. and Dawkins E. J.:* Use of aminoglucosides in surgical infections. Ann. Surg. *183* 6 660–666 1976. – [30] *Treppenhauer H. J.:* Vergleichende toxikologisch-bakteriologische und pharmakokinetische Untersuchungen mit Kanamycin. Dtsch. Tierärztl. Wschr. *80* 473–477 1973. – [31] *Ziv G. and Sulman F. G.:* Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. Antimicrobial agents and chemotherapy *2* 3 206–213 1972. – [32] *Ziv G. and Sulman F. G.:* Distribution of aminoglucoside antibiotics in blood and milk. Res. Vet. Sci. *17* 68–74 1974. – [33] *Ziv G. and Sulman F. G.:* Absorption of antibiotics by the bovine udder. J. of dairy science *58* 11 1637–1644 1975. – [34] *Ziv G.:* Essais de traitement par voie intramammaire de la vache en période de tarissement par des préparations à base de spiramycine et de néomycine. Cah. Méd. Vét. *46* 28–33 1977. – [35] *Ziv G.:* Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 3: Intramammary treatment Vet. Med./small animal clin. *75* 657–670 1980.

Remerciements: Nous remercions les maisons Stricker SA et Biokema SA, ainsi que le confrère J.-H. Penseyres et le Professeur H.-J. Schatzmann qui nous ont permis d'avoir la documentation nécessaire à ce travail.

Régistration du manuscrit: 7 septembre 1982

REFERAT

Moderne Landwirtschaft: Segen oder Risiko?

Zürich (IC). – Die Wissenschaft hat die Landwirtschaft revolutioniert. Wie in den meisten Bereichen unterstehen die technischen Fortschritte jedoch auch hier dem Gesetz der Komplementarität. Nach diesem Gesetz sind Segen und Risiko komplementäre Aspekte jeder technischen Errungenschaft. Die Gesellschaft hat sie abzuwägen, und das erfordert oft quälende Überlegungen, bei denen weder moralische Werte noch wissenschaftliche Fakten zu eindeutigen Entscheidungen führen.