

Antibiotiques et chimiothérapiques : de la recherche à la pratique : IV. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités de la triméthoprine et de son association avec les sulfamidés

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

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **124 (1982)**

PDF erstellt am: **10.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-588141>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Antibiotiques et chimiothérapiques – De la recherche à la pratique

IV. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités de la triméthoprime et de son association avec les sulfamidés

par M. Pilloud¹

Dans le but de mettre à disposition des praticiens de manière simple et condensée les résultats des recherches de ces dernières années sur les antibiotiques et chimiothérapiques, nous avons entrepris une série de publications. Ce quatrième article consacré à la triméthoprime (et accessoirement aux autres diaminopyrimidines) est l'indispensable complément de celui qui avait été fait sur les sulfamidés [15].

Triméthoprime

Chimie et Biochimie

Particularités chimiques: [6, 7, 10, 12, 13, 16] La triméthoprime est une substance cristalline très peu soluble dans l'eau. Il s'agit d'une base de pKa voisin de 7,5 et de poids moléculaire d'environ 290. La triméthoprime fait partie de la famille des diaminopyrimidines qui se compose des trois substances principales suivantes:

Pyriméthamine:	2,4-Diamino-5- (4-chlorphényl) 6-éthyl-pyrimidine
Triméthoprime:	2,4-Diamino-5 (3, 4, 5-triméthoxybenzyl) -pyrimidine
Tétroxoprime:	2,4-Diamino-5 (3, 5-diméthoxy-4 (2-méthoxyéthoxy) -benzyl-pyrimidine.

Ces trois substances sont utilisées en médecine humaine, souvent en association avec un sulfamidé. En médecine vétérinaire, seules la pyriméthamine et la triméthoprime sont employées en combinaison avec des sulfamidés. La téroxoprime n'est pas encore sur le marché vétérinaire.

Le tableau 1 rappelle les différentes préparations contenant de la triméthoprime.

La pyriméthamine est avec la sulfaquinoxaline un des composants du Sulka N®, la téroxoprime et la sulfadiazine (1/2,5) sont les principes actifs du Tibirox®.

Interactions avec d'autres médicaments: [13] La triméthoprime augmente la toxicité de la fluméquine. L'administration simultanée de triméthoprime et de pyriméthamine peut produire chez les humains une anémie mégaloblastique.

Bactériologie

Mode d'action: [5, 10, 13] Les diaminopyrimidines inhibent la réductase de l'acide dihydrofolique et empêchent la production d'acide tétrahydrofolique et de ce fait la synthèse de la thymine.

¹ Adresse: Dr. Michel Pilloud, médecin-vétérinaire, ch. Sapins 14, CH-1170 Aubonne

Tableau 1 Préparations contenant de la triméthoprine (TMP)

Sulfamidé (SA)	rapport des quantités TMP/SA	Exemples de noms de marque
Sulfadoxine	1/5	Duoprime [®] , Borgal [®]
Sulfadimidine	1/5	Rota TS [®]
Sulfadimidine + Sulfathiazol $\bar{a}\bar{a}$	1/5	Vetoprime [®]
Sulfadiazine	1/5	Trimesul [®] , Tribriksen [®]
Sulfachlorpyridazine	1/5	Cosumix plus [®]
Sulfaméthoxazol	1/5	Bactrim [®] , Eusaprim [®]
Sulfamoxol	1/5	Supristol [®]
Sulfadiazine	1/3	Nibrisin [®]
Sulfamétrol	1/5	Maderan [®]

Spectre d'action: [10] Alors que la pyriméthamine est active surtout contre les protozoaires, mais pratiquement pas contre les bactéries, les deux autres diaminopyrimidines citées ont un large spectre d'action contre les bactéries et sont partiellement actives contre les protozoaires. Sont naturellement résistants les tréponèmes, mycobactéries, anærobies, pseudomonas æruginosa, mycoplasmes et chlamydie.

Concentrations minimales inhibitrices: [5, 13] Les CMI de la triméthoprine sont comprises entre 0,2 et 4 mg/l (en moyenne 1 mg/l). Les milieux de culture doivent être exempts de thymidine.

Pour la moyenne des germes la triméthoprine est 20 fois plus active que les sulfamidés et c'est aussi dans le rapport de 1 à 20 que le synergisme de l'association est le plus grand pour la moyenne des germes. La concentration totale nécessaire est alors environ $\frac{1}{8}$ de ce qu'elle serait en cas d'effet additif.

Pour les mêmes germes, dans un rapport de 1/2,4 ou de 1/333, la concentration totale devrait être augmentée à la moitié de celle qui serait nécessaire si l'effet était additif.

Les concentrations bactéricides de l'association sont environ 2 fois plus élevées que les CMI.

Résistances: [5] Les résistances chromosomales sont fréquentes et se développent rapidement in vitro ou pendant la thérapie. Certaines bactéries sont alors dépendantes de la thymine ou de la thymidine exogène.

Les résistances extra-chromosomales, dues à des plasmides, sont pratiquement inexistantes, contrairement au cas des sulfamidés.

Interaction avec d'autres antiinfectieux: [13] L'association de diaminopyrimidines et de sulfamidés est souvent synergique, de même que les associations de triméthoprine (tétroxoprine) avec les polymyxines, les bêta-lactames, les aminoglycosides, la rifampicine et l'acide nalidixique (et ses dérivés).

Sont antagonistes les associations de triméthoprine avec le chloramphénicol, les tétracyclines et les macrolides.

Autres interactions: [5] L'association des diaminopyrimidines avec les sulfamidés a encore l'avantage, en plus du synergisme, de court-circuiter les résistances à l'une des composantes et de ralentir leur formation.

Pharmacocinétique

Diffusion dans l'organisme: [1, 2, 3, 8, 13] La triméthoprimine diffuse bien dans l'organisme. Les concentrations dans la salive, les sécrétions bronchiques et le liquide céphalo-rachidien sont supérieures ou égales au taux sérique. La triméthoprimine occupe aussi l'espace intracellulaire. Le principe de diffusion non-ionique est suivi, comme le montre le passage dans le lait où les concentrations de substance libre sont 3 à 5 fois plus élevées que celles dans le sérum dans une mamelle saine et diminuent en cas de mammite.

Conséquence de cette bonne diffusion, les volumes de distribution sont supérieurs à 1 l/kg. Ils sont de 1,14 l/kg chez les bovins adultes, 1,7 l/kg chez les chiens, 1,4 l/kg chez les moutons adultes et 1,9 l/kg chez les agneaux d'une semaine. Le volume de distribution relatif diminue donc avec l'âge et la taille de l'animal.

Liaison aux protéines: [2, 8, 10, 13] La liaison aux protéines sériques est de l'ordre de 50% (30 à 80%). La liaison aux protéines du lait varie de 0 à 17% chez les moutons et de 25 à 50% chez les bovins.

Élimination: [1, 2, 3, 8, 9, 13, 17] La triméthoprimine est éliminée principalement de deux façons:

1) Par métabolisation: Chez les humains la triméthoprimine est métabolisée à 60% dans le foie. Comme le chloramphénicol, la triméthoprimine n'est que peu ou pas métabolisée chez les nouveaux-nés et les très jeunes individus, d'où un temps de demi-vie beaucoup plus long que chez les adultes (3 × chez les moutons).

2) Par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire: La triméthoprimine apparaît sous forme active dans l'urine en très fortes concentrations (50 mg/l). L'élimination rénale est augmentée par acidification de l'urine; la clearance de la triméthoprimine par rapport à celle de la créatinine double de valeur lorsque le pH de l'urine passe de 7,8 à 6,3.

Les temps de demi-vie sont beaucoup plus courts chez les animaux domestiques que chez les humains et sont les suivants: humains 10 heures, chevaux 4 heures, porcs 2 à 4 heures selon l'âge, chiens 3 heures, bovins adultes 1,2 heures, moutons adultes $\frac{3}{4}$ heure, agneaux d'1½ mois 1 heure, de 3 semaines 2 heures, d'une semaine 2,5 heures.

Ces temps de demi-vie si courts posent un problème pour les associations fixes avec les sulfamidés, et plus particulièrement chez les ruminants. De ce point de vue, la sulfadoxine, la sulfadimidine et la combinaison sulfadimidine-sulfathiazol sont loin d'être les partenaires les plus adéquats pour la triméthoprimine [1, 8, 17]. Comme en médecine humaine, la sulfadiazine et le sulfaméthoxazol permettent les compromis les meilleurs chez plusieurs espèces (voir plus bas le chapitre sur les associations). La sulfachlorpyridazine et le sulfathiazol peuvent entrer en considération vu leurs temps de demi-vie.

Résidus: [11, 14, 18] Des résidus de triméthoprimine peuvent être retrouvés pendant 24 heures dans la musculature après une injection intramusculaire de 2,5 mg/kg de triméthoprimine en association avec un sulfamidé. Après 3 injections i.m. successives à 24 h. d'intervalle de 5 mg/kg de TMP, on peut trouver des résidus dans le lait

pendant 3 jours. Après des injections intramusculaires, toujours, de préparations combinées, on peut détecter des résidus de substances actives pendant 12 jours dans le foie et la musculature, 6 jours dans le sang et 3 jours dans les poumons.

Les résidus persistent plus longtemps chez les animaux malades que chez ceux qui sont en bonne santé.

Dosage et administrations

Perfusions continues: (dosage minimum «idéal») Pour maintenir un taux sérique unitaire de 1 mg/l de triméthoprime, correspondant à une CMI moyenne quand cet anti-infectieux est utilisé seul, il faudrait les doses journalières approximatives suivantes: chevaux 9 mg/kg, chiens et porcs 20 mg/kg, bovins adultes 35 mg/kg. La première dose rapide serait, chez la plupart des espèces, comprise entre 2 et 4 mg/kg.

Injections intraveineuses intermittentes: Lors d'injections intraveineuses intermittentes, à intervalles de 6 heures, des doses d'environ 4×6 mg/kg chez les chevaux, 4×15 mg/kg chez les chiens et les porcs et 4×80 mg/kg chez les bovins, seraient nécessaires journalièrement pour maintenir ce taux de 1 mg/l. Si l'on augmente l'intervalle de dosage à 12 heures, il faudrait chaque jour 2×17 mg/kg chez les chevaux, 2×50 mg/kg chez les chiens et les porcs et le dosage serait absolument impossible chez les ruminants adultes.

Injections intramusculaires: [17, 18] Les injections intramusculaires provoquent un effet dépôt, les taux maxima étant obtenus après 1 à 3 heures et des concentrations appréciables étant encore présentes 12 ou 24 heures post injectionem. Chez les porcs, les constantes d'invasion sont comprises entre $1,3 \text{ h}^{-1}$ et $2,2 \text{ h}^{-1}$.

Application orale: [13, 17] Après l'ingestion orale de triméthoprime la résorption est presque complète (80 à 90%), les taux sériques maxima sont atteints après 3 à 4 heures, les constantes d'invasion étant chez les porcs d'environ $0,4 \text{ h}^{-1}$.

Associations triméthoprime-sulfamidés: [4, 8, 12, 16, 17, cf. aussi 15 et bibliographie correspondante] En médecine humaine, la combinaison triméthoprime-sulfaméthoxazol dans un rapport de 1 à 5 est prévue de manière à obtenir à la fin de l'intervalle de dosage des concentrations sériques de 1 à 1,5 mg/l de triméthoprime et de 20 à 30 mg/l de sulfamidé, qui sont souvent suffisantes pour que chacune des composantes soit active, même en cas d'absence de synergisme (le rapport de 1 à 20, considéré comme le plus favorable pour ce couple d'anti-infectieux, est aussi maintenu).

Par contre, l'association triméthoprime-sulfadiazine est administrée dans un rapport de 1/3 à 1/4,5, et celle de tétraxoprime-sulfadiazine dans celui de 1/2,5.

La combinaison de triméthoprime et sulfamidés dans un rapport de 1 à 5, en médecine vétérinaire, est absolument arbitraire et ne correspond à aucune réalité pharmacocinétique, comme le montre l'exemple des bovins que nous traitons ci-dessous.

En admettant que, grâce au synergisme, les concentrations minima de triméthoprime soient de 0,1 mg/l et que l'on veuille les maintenir par des injections intraveineuses à intervalles de 6 heures, il faudrait, chez les bovins, des doses de 48 mg/kg précédées d'une première injection de 51 mg/kg d'une préparation combinée dans le rapport de 1 à 5.

Tableau 2 Concentrations au temps 0 et à la fin de chaque intervalle de dosage de divers sulfamidés utilisés en association avec la triméthoprime, lors d'injections intraveineuses à intervalles de 6 heures chez les bovins adultes.

Médicament	Nom de Marque	C ₀	C ₆	C ₁₂	C ₁₈	C ₂₄ (mg/l)
Triméthoprime		3,2	0,1	0,1	0,1	0,1
S-doxine	Borgal, Duoprim	50	36	60	78	90
S-dimidine	Rota TS 24	28	16,5	25,2	30,4	33,5
S-dimidine + S-thiazol āā	Vetoprim	23,2	8,8	13,2	15,8	17,3
S-diazine	Trimesul	45	8,5	9,6	9,9	10
S-méthoxazol	Trimethovet*	56,5	9	9,9	10	10,1
S-thiazol**		18,5	1,15	1,16	1,16	1,16
S-chlorpyridazine**		26,5	0,8	0,8	0,8	0,8

* n'existe pas en Suisse.

** n'existe pas en Suisse sous forme injectable

Le tableau 2 montre l'évolution des taux des sulfamidés pendant les 24 premières heures du traitement, pour quelques-unes des préparations courantes en Suisse.

De ce tableau, nous voyons que, lors d'un dosage qui maintient une concentration minima de triméthoprime par des injections intraveineuses à intervalles de 6 heures chez les bovins, les taux de sulfadimidine et de sulfadoxine auront plus que doublé et même presque triplé après 24 heures (par rapport à C₆), ceux de sulfaméthoxazol et sulfadiazine auront augmenté de 15% environ et ceux de sulfathiazol et sulfachlorpyridazine seraient restés stables.

Après 24 heures, les rapports des concentrations de triméthoprime et sulfamidés seront de 1 à 100 pour la sulfadiazine et le sulfaméthoxazol, près de 1 à 1000 pour la sulfadoxine et seulement de 1 à 10 pour le sulfathiazol et la sulfachlorpyridazine.

Si l'on tient compte en plus des diffusions relatives des sulfamidés et de la triméthoprime, les sulfamidés les mieux adaptés à l'association chez les bovins sont donc la sulfadiazine et le sulfaméthoxazol. Les dosages devront cependant être extrêmement élevés par voie intraveineuse.

Chez les chiens, la sulfadiazine a aussi un temps de demi-vie correspondant à celui de la triméthoprime; pourtant, nous ne pouvons pas la conseiller à cause de sa solubilité trop faible.

Chez les porcs, ni la sulfadoxine ($t_{1/2} = 10,5$ h) ni surtout la sulfadimidine ($t_{1/2} = 16$ à 22 h) ne conviennent à l'association avec la triméthoprime. Romváry et Horvay recommandent l'emploi par voie intramusculaire d'une combinaison de 1 à 5 avec le sulfaméthoxazol à raison de 30 mg/kg par jour, ou l'emploi par voie orale d'une préparation contenant de la sulfachlorpyridazine (à cause de son excellente résorption) et du sulfaméthoxazol en quantité égale, au dosage de 60 mg/kg par jour.

Chez les animaux de rente, l'emploi de préparations contenant des composantes dont la pharmacocinétique est trop différente a encore les inconvénients suivants, en plus du danger déjà évoqué de cumulation du sulfamidé lors d'administrations répétées:

L'administration unique au dosage courant (12 à 25 mg/kg) ne permet souvent pas d'atteindre les concentrations bactéricides, les CMI, elles, n'étant maintenues que quelques heures. Des résidus de substances actives persistent cependant jusqu'à 12 jours dans les organes, et cela de manière inutile. La formation de résistances n'est donc pas ralentie, contrairement à l'un des buts de l'association [cf. 17, 18].

Effets secondaires

Toxicité et sensibilisation: [10, 13] En médecine vétérinaire, des effets secondaires de la triméthoprine ne sont pas connus, probablement à cause des très faibles taux obtenus par les dosages courants. En médecine humaine, certains effets indésirés des sulfamidés sont plus fréquents lors d'association avec la triméthoprine, notamment les manifestations cutanées. Un effet secondaire possible en médecine humaine et qui est la cause de la contre-indication pendant la gestation et chez les nouveaux-nés, est l'anémie par manque d'acide folique, bien que la triméthoprine soit hautement spécifique de la réductase de l'acide folique bactérienne.

Conclusions pour la pratique

Résumé des particularités principales: La triméthoprine est une diaminopyrimidine, base de pKa voisin du pH du sang et très peu soluble. Elle agit sur les bactéries par inhibition de la réductase de l'acide dihydrofolique. Elle a un large spectre d'action et les CMI sont voisines de 1 mg/l. Un synergisme est très fréquent avec les sulfamidés d'où l'emploi courant en association. Les résistances chromosomales sont fréquentes, alors que les résistances extrachromosomales sont rares.

Par son caractère chimique, la triméthoprine diffuse bien dans l'organisme, atteignant souvent dans les organes des concentrations plus élevées que dans le sang et en obéissance au principe de diffusion non-ionique. La liaison aux protéines sériques est de l'ordre de 50%. Le principal inconvénient est, chez les animaux domestiques, le temps de demi-vie très court, en particulier chez les ruminants, ce qui rend un dosage correct problématique.

Conséquences pour le praticien: La triméthoprine est un anti-infectieux de haute valeur, avec quelques réserves cependant pour les ruminants. Chez les chevaux, la combinaison triméthoprine-sulfamidés constitue le médicament de choix dans les infections à germes gram-, et en particulier, colibacilles et salmonelles. Chez plusieurs espèces, les sulfamidés les mieux adaptés à l'association sont, comme pour les humains, la sulfadiazine et le sulfaméthoxazol. Chez les carnivores, nous émettons quelques réserves à l'égard de la sulfadiazine, vu sa faible solubilité; l'emploi du sulfamé-trol (Maderan®) ou du sulfisoxazol, beaucoup plus solubles, serait intéressant de ce point de vue.

Chez toutes les espèces, l'usage de la sulfadimidine ou de la sulfadoxine est déconseillé, car en plus de l'inadaptation de la pharmacocinétique, aux dosages habituels, des taux inefficaces de sulfamidés persistent pendant plusieurs jours, favorisant l'apparition de résistances, alors que l'action bactériostatique n'aura duré que quelques heures.

Les modes d'application les plus favorables sont les injections intramusculaires en plusieurs points et la voie orale, à cause du léger effet dépôt qu'ils provoquent. Les injections intraveineuses sont déconseillées, car elles permettent difficilement de maintenir les concentrations nécessaires.

Le dosage se fera, selon les espèces, en 2 à 4 administrations par jour, de 30 à 50 mg/kg de substances actives (5 à 8 mg/kg de triméthoprim).

Indications de l'association avec un sulfamidé: Infections des voies urinaires, des poumons, du système digestif, méningites; traitement des salmonelloses (entérites, porteurs de germes).

Contre-indication (en médecine humaine, en tout cas): gestation, nouveaux-nés, prématurés.

Résumé

Nous avons analysé les particularités de la triméthoprim. Les principales sont le large spectre d'action, le synergisme fréquent avec les sulfamidés, une excellente diffusion dans l'organisme, une élimination très rapide chez les animaux domestiques et peu d'effets secondaires connus.

Nous en avons tiré les conclusions qu'il s'agit d'un anti-infectieux de grande valeur. L'association triméthoprim-sulfamidé est un médicament de choix, spécialement chez les chevaux. Chez les ruminants adultes, nous émettons quelques réserves à cause du temps de demi-vie trop court (1 heure) et du dosage important (et onéreux) qui en résulte.

Chez les animaux domestiques, les associations de triméthoprim avec la sulfadimidine et la sulfadoxine sont inadéquates. Seuls le sulfaméthoxazol, la sulfadiazine et éventuellement la sulfachlorpyridazine lors d'emploi oral entrent en ligne de compte. Chez les carnivores, l'association avec le sulfamétrol (utilisé dans le Maderan®) ou avec le sulfisoxazol pourrait être intéressante à cause de la très grande solubilité de ces sulfamidés.

Zusammenfassung

Die Besonderheiten des Trimethoprim werden analysiert. Hervorzuheben sind das breite Wirkungsspektrum, der häufige Synergismus mit den Sulfonamiden, die ausgezeichnete Diffusionsfähigkeit im Organismus, die sehr schnelle Ausscheidung bei den Haustieren und nur wenige bekannte Nebenwirkungen.

Wir schliessen daraus, dass es sich um ein äusserst wertvolles Mittel gegen Infektionen handelt. Die Verbindung von Trimethoprim mit Sulfonamiden ist die Therapie der Wahl insbesondere beim Pferd. Bei erwachsenen Wiederkäuern ist die Situation weniger günstig wegen der zu kurzen Halbwertszeit (1 Stunde) und der benötigten grossen Dosis, die umständlich und kostspielig ist.

Bei Haustieren ist die Verbindung von Trimethoprim mit Sulfadimidin oder Sulfadoxin ungeeignet. Nur Sulfamethoxazol, Sulfadiazin und eventuell Sulfachlorpyridazin kommen – bei oraler Anwendung – in Frage. Bei Fleischfressern kann die Verbindung mit Sulfametrol (verwendet im Maderan®) oder mit Sulfisoxazol von Interesse sein wegen der sehr guten Löslichkeit dieser Sulfonamide.

Riassunto

Nel presente lavoro si analizzano le particolarità della trimetoprina. Caratteristiche di particolare interesse sono il largo spettro di azione, il frequente sinergismo con le sulfonamidi, la eccezionale capacità di diffusione nell'organismo, la rapidissima eliminazione negli animali domestici e i pochi effetti secondari conosciuti.

La nostra conclusione è che si tratta di un mezzo terapeutico estremamente valido contro le infezioni. L'associazione di trimetoprina con sulfonamidi è la terapia di elezione soprattutto per quanto concerne il cavallo. Nel caso di ruminanti adulti la situazione è meno favorevole dato il tempo di dimezzamento troppo corto (1 ora) e la grande dose necessaria, che è poco pratica e costosa.

Nei piccolo animali l'associazione di trimetoprina con sulfadimidina o sulfadossina è inadeguata. Solo sulfametoxazolo, sulfadiazina ed eventualmente sulfacloropiridazina – somministrati per via orale – possono essere presi in considerazione. Nel caso di carnivori può essere di un certo interesse l'associazione con sulfametrolo (usato nel Maderan®) o quella con sulfisoxazolo a causa della ottima solubilità di questi sulfonamidi.

Summary

The properties of trimethoprim have been analysed. The main points of interest are the large spectrum of antibacterial action, the frequently observed synergism with sulphonamides, an excellent diffusion within the organism, a very rapid excretion in domestic animals and the absence of reports on side-effects (in animals).

The conclusions are: Trimethoprim is an antibacterial of high value. The combination trimethoprim-sulphonamide is in many instances a drug of first choice, particularly in horses. For ruminants some reservations must be put forward in view of the short biological half-life (1 h) and the high (cumbersome and costly) dosage stemming therefrom.

In animals the association of trimethoprim with sulphadimidine and sulphadoxine are inadequate. Only sulphamethoxazole, sulphadiazine and possibly sulphachlorpyridazine for oral use can be taken into consideration. In carnivores combination with sulphametrole (as in Maderan®) or with sulphisoxazole might be interesting taking into account the very high solubility of these sulphonamides.

Bibliographie

- [1] *Atef M., Al-Samarrae S.A. and Abdel Hamid Y.M.*: Half-life and Volume of distribution of trimethoprim and sulphadoxine in sheep and its relation to age and weight. *Zbl. Vet. Med. A* 26 31–36 (1979). – [2] *Atef M.*: Trimethoprim in sheep. Influence of pH and protein binding on mammary and renal excretion. *Zbl. Vet. Med. A* 26 37–43 (1979). – [3] *Baggot J.D.*: Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals. *JAVMA* 176 10 (2) 1085–1090 (1980). – [4] *Brass W.*: Klinische Erfahrungen mit Trimethoprim-Sulfadiazin (Tribrissen®) bei Hund und Katze. *Tierärztliche Umschau* Nr. 3 127–137 (1973). – [5] *Bushby S.R.M.*: Sulfonamide and trimethoprim combinations *JAVMA* 176 10 (2) 1049–1053 (1980). – [6] *CIBA*: Brochure d'information sur le Maderan® (1979). – [7] *CIBA*: Brochure d'information sur le Cosumix plus® (1980). – [8] *Davitiyananda D. and Rasmussen F.*: Half-lives of sulphadoxine and trimethoprim after a single intravenous infusion in cows. *Acta Vet. Scand.* 15 356–365 (1974). – [9] *English P.B. and Roberts M.C.*: Antimicrobial chemotherapy in the horse: I. Pharmacological considerations. *J. of Equ. Med. and Surg.* 3 6 259–268 (1979). – [10] *Goodman Gilman A., Goodman L.S. and Gilman A.*: The pharmacological basis of therapeutics 6th. edition Macmillan publishing co 1980. – [11] *Horvay Magdolna S. and Romváry A.*: Potenciált szulfonamid (szulfametoxazol + trimetoprim) kiürülése tejből im. alkalmazás után Magyar Állatorvosok Lapja 33 12 819–822 (1978). – [12] *Neugebauer J.*: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Verlag Documed AG Basel (1981). – [13] *Neuman M.*: Antibiotika Kompendium. Verlag Hans Huber Bern (1981). – [14] *Nouws J.F.M. and Ziv G.*: Tissue distribution and residues of sulfonamides and trimethoprim in normal and emergency-slaughtered ruminants. *Arch. für Lebensmittelhygiene* 28 169–174 (1977). – [15] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies de la recherche à la pratique: III. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des sulfamidés. *Schweiz. Arch. für Tierheilk.* 124, 257–266 (1982). – [16] *ROCHE*: Brochure d'information sur le Bactrim®. – [17] *Romváry A. and Horvay M.S.*: Data on the pharmacokinetics of sulfonamid-trimethoprim combinations in sucking pigs. *Zbl. Vet. Med. A* 23 781–792 (1976). – [18] *Sevcik B., Strakova J. and Dvořák M.*: DUON inj. ad usum vet. koncentrace v séru, snasenlivost a toxicita. *Biologizace a chemizace zivocisne vryoby-veterinaria* 15 5 469–480 (1979).

Remerciements: Nous remercions les maisons Stricker SA et Biokema SA, le confrère J.-H. Penseyres et l'Université vétérinaire de Budapest qui nous ont permis d'avoir la documentation nécessaire à la préparation de ce travail.

Régistration du manuscrit: 30 mars 1982