

Métaphylaxie de *Streptococcus suis* chez le porcelet sevré avec l'amoxicilline orale

Résultats pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

J. DEL CASTILLO (1, 2), Julie J. ROY (2), S. MESSIER (1), R. HIGGINS (1), J.-G. BESNER (2), G.-P. MARTINEAU (1)

(1) Université de Montréal, Faculté de Médecine Vétérinaire
C.P. 5000, St-Hyacinthe (QC), J2S 7C6 Canada

(2) Université de Montréal, Faculté de Pharmacie
C.P. 6128, Succ. A, Montréal (QC), H3C 3J7 Canada

Métaphylaxie de *Streptococcus suis* chez le porcelet sevré avec l'amoxicilline orale : résultats pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'intérêt de l'amoxicilline dans un cadre de métaphylaxie orale des infections à *Streptococcus suis* chez le porcelet sevré a été évalué avec une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique. Dans un premier temps, les concentrations minimales inhibitrices de trihydrate d'amoxicilline ont été déterminées pour 56 souches locales de *S. suis* isolées entre 1993 et 1995. Ensuite, l'effet de la présence d'aliment dans le tractus digestif et l'effet de la dose sur la pharmacocinétiques et la biodisponibilité de cet antibiotique a été évalué chez des porcelets mâles de 24 jours d'âge, sevrés depuis 8 jours. La CMI₇₅ et la CMI₉₀ d'amoxicilline pour *S. suis* était de 0,03 et 0,125 µg/ml, respectivement. La biodisponibilité de l'amoxicilline chez le porcelet à jeun était proche de 40% et l'aliment présent dans le tractus digestif réduisait de 45% cette fraction absorbée. La demi-vie d'élimination était de 45 minutes environ et elle était dépendante de l'absorption lors d'administration orale. Son volume de distribution (Varea) était de 500 ml/kg environ lors d'administration intraveineuse. Les variations de biodisponibilité orale entre porcelets augmentaient lorsque ceux-ci recevaient de l'aliment avant le traitement. Des doses orales plus faibles induisaient un ralentissement marqué de l'absorption d'amoxicilline et la C_{max} était diminuée. L'activité bactéricide concentration-dépendante et la phase subséquente de bactériopause de 9 heures ou plus notées chez les streptocoques exposés à l'amoxicilline suggèrent que cet antibiotique serait plus efficace lorsque la dose quotidienne est administrée durant seulement quelques heures par jour.

Metaphylaxis of *streptococcus suis* in weaned pigs with oral amoxicillin: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic study

A pharmacokinetic and pharmacodynamic study was performed to assess the efficacy of amoxicillin for strategic oral metaphylaxis of streptococcal diseases. First, minimal inhibitory concentrations (MIC) were determined for 56 *S. suis* isolates implicated in local disease outbreaks between 1993-95. Then, the influence of feed and drug dosage on the pharmacokinetics and bioavailability of amoxicillin were assessed with 24-day old male piglets weaned at 16 days of age. The MIC₇₅ and CMI₉₀ of amoxicillin for *S. suis* field isolates was 0.03 and 0.125 µg/ml, respectively. Bioavailability of amoxicillin in fasted piglets was about 40%, and was 45% lower in fed piglets. Elimination half-life was approximately 45 minutes, and was absorption-dependent in oral experiments. Distribution volume (Varea) was 500 ml/kg. Bioavailability was greatly variable in fed piglets. Oral absorption in fasted pigs was slower with low amoxicillin dosages, and a lower C_{max} resulted. Concentration-dependent bactericidal activity and the at least 9-hour long bacteriostasis noted in streptococci following exposure to supra-MIC levels of amoxicillin suggest that this drug might be more effective when given only a few hours a day.

INTRODUCTION

Streptococcus suis est associé à de nombreuses pathologies dont l'importance augmente lors de l'adoption des techniques de sevrage précoce (CLIFTON-HADLEY et al, 1986; AMASS et al, 1995). En effet, cet agent est un des rares pathogènes que les portées peuvent recevoir de leur mère même avant 5 jours d'âge (ROBERTSON et al, 1991; AMASS et al, 1995). Lors d'une augmentation de la pression d'infection ou d'épisodes de SRRP, d'un manque de contrôle de l'environnement ou d'une conduite inadéquate du troupeau (DEE et al, 1993; REAMS et al, 1993), la streptococcie clinique peut apparaître chez les porcelets en phase de post-sevrage, entre trois et 12 semaines d'âge surtout (HIGGINS et al, 1990).

L'usage d'antibiotiques par voie orale est probablement la seule approche métaphylactique capable de limiter les pertes dans de brefs délais et de rejoindre sans grands efforts de larges groupes d'animaux à risque. Cependant, son efficacité semble modérée dans des conditions de champ (STRAW, 1994): il faut tenter de comprendre les raisons des échecs métaphylactiques et éventuellement d'identifier des antibiotiques mieux adaptés à cette tâche. La pénicilline G, largement utilisée à des fins métaphylactiques durant les années 80 (CLIFTON-HADLEY et al, 1986), ne devrait plus être recommandée en raison de sa clairance systémique élevée et sa faible biodisponibilité orale (CASTILLO et al, 1996). Malgré une biodisponibilité orale supérieure, la clairance élevée de la pénicilline V conduit à adopter une stratégie pulsatile à pics rapprochés, ce qui est difficile à réaliser dans des conditions d'élevage (CASTILLO et al, 1996). L'aliment diminue la biodisponibilité orale de ces deux molécules qui ont aussi des concentrations minimales inhibitrices (CMI) hétérogènes pour *S. suis* (CASTILLO et al, 1996).

L'amoxicilline est une aminopénicilline ayant chez l'homme une clairance moins rapide que les pénicillines G et V et dont la biodisponibilité orale est élevée et non-influencée par l'aliment (BENET et WILLIAMS, 1990). Dès lors, elle pourrait être une alternative intéressante pour la métaphylaxie des infections à *S. suis*. L'objet de cette étude est de caractériser la pharmacocinétique et la biodisponibilité orale du trihydrate d'amoxicilline chez le porcelet sevré, de déterminer les CMI pour *S. suis* et de proposer des stratégies qui amélioreraient l'efficacité métaphylactique.

1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1. Protocole expérimental

Le protocole expérimental est présenté au tableau 1. Une solution aqueuse de trihydrate d'amoxicilline a été administrée à la dose de 15mg/kg de poids vif (13,1mg/kg d'amoxicilline base) à des porcelets mâles de 24 jours d'âge sevrés depuis une semaine. Chaque animal a reçu, à deux jours d'intervalle, deux traitements pouvant emprunter la voie intraveineuse (traitement A) ou la voie orale. Dans ce dernier cas, les traitements pouvaient être reçus soit à jeun (B) ou suite au repas (C). Une dose orale de 3mg/kg de poids vif (2,6mg/kg d'amoxicilline base) a aussi été admi-

nistré chez des sujets à jeun (traitement D) pour vérifier la linéarité et l'homogénéité de la réponse pharmacocinétique.

Tableau 1 - Caractéristiques des traitements et randomisation des porcelets

Trait.	Dose (mg/kg)	Voie	jeun	Porcs						
				1	2	3	4	5	6	7
A	15	i.v.	-	X		X				X
B	15	p.o.	oui		X		X			X
C	15	p.o.	non	X		X	X			
D	3	p.o.	oui		X			X	X	

Des échantillons de sang ont été pris immédiatement avant et durant les 12 heures qui ont suivi chaque traitement. Le sérum obtenu a été congelé à -80°C en attente d'analyse.

1.2. Analyses

Les concentrations sériques d'amoxicilline ont été mesurées à l'aide d'une méthode microbiologique (BENNETT et al, 1966) où l'inhibition de croissance de *Bacillus subtilis* produite par les sérums est comparée à celle produite par une série de concentrations sériques connues d'amoxicilline. L'analyse pharmacocinétique a été réalisée à l'aide du logiciel WINNONLIN, version 1.1, en utilisant des modèles ouverts à un ou à deux compartiments (figure 1) pour les cinétiques orale et intraveineuse, respectivement (LEBLANC et al, 1997).

Figure 1 - Modèles ouverts à un compartiment et à deux compartiments pour l'administration d'un médicament par voie extravasculaire et par voie intravasculaire sous la forme d'un bolus instantané, respectivement.

$$(1) \quad C_t = \frac{F \cdot D}{V} \cdot \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_z} \cdot (e^{-\lambda_z \cdot t} - e^{-\lambda_1 \cdot t})$$

$$(2) \quad C_t = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

Équations dans lesquelles C_t est la concentration sérique au temps t . Dans la première équation, F est la biodisponibilité orale (égale au rapport des aires sous la courbe des réponses cinétiques extravasculaire et intravasculaire), D est la dose, V le volume de distribution apparent et λ_1 et λ_z sont respectivement les pentes initiale et terminale associées à l'administration orale. Dans la deuxième équation, A et B sont des coefficients alors que α et β les constantes de transfert associées respectivement aux phases de distribution et d'élimination du produit administré par voie intraveineuse.

Des tests Mann-Whitney unilatéraux ont été employés pour comparer statistiquement la biodisponibilité pour les traitements oraux B et C avec un seuil α de 0,10.

1.3. Détermination des CMI

La méthode de dilution d'agar de Mueller-Hinton (GOTT-SCHALK et al, 1991) a été employée pour déterminer les CMI d'amoxicilline pour 56 souches de *S. suis* (20 sérotypes) isolées lors de cas cliniques au Québec entre 1993 et 1995.

2. RÉSULTATS

2.1. Bolus intraveineux de 15mg/kg (Traitement A)

La réponse pharmacocinétique du bolus intraveineux d'amoxicilline et ses paramètres sont présentés à la figure 2 (p 414) et au tableau 2, respectivement. La réponse pharmacocinétique du bolus intraveineux d'amoxicilline à la dose de 15mg/kg de poids vif est de type bicompartimental. La phase de distribution de cet antibiotique est rapide, environ 30 minutes, et les niveaux sériques demeurent au dessus du seuil de détection durant les 4,5 heures suivantes. Sa demi-vie d'élimination chez le porcelet sevré est environ 45 minutes. Le volume de distribution apparent (V_{area}) de l'amoxicilline est environ 600ml/kg, alors que sa clairance systémique (CL_b) est approximativement 500ml/h*kg.

Tableau 2 - Paramètres cinétiques de l'amoxicilline chez le porc sevré lors d'administration d'un bolus intraveineux de médicament (Traitement A).

Paramètre		Traitement A
C_{max}	µg/ml	77,2±31,5
A	µg/ml	59,7±29,8
α	h ⁻¹	7,124±3,294
$t^{1/2}(\alpha)$	min	7,15±3,46
B	µg/ml	17,4±3,1
β	h ⁻¹	0,920±0,196
$t^{1/2}(\beta)$	min	46,6±10,6
V_{area}	ml/kg	611±113
V_{ss}	ml/kg	450±92
V_c	ml/kg	217±87
V_p	ml/kg	233±64
CL_b	ml/h*kg	555±119
AUC	h*µg/ml	27,90±5,82

2.2. Dose orale de 15mg/kg administrée lors du jeûne (Traitement B)

La réponse pharmacocinétique de l'amoxicilline administrée par voie orale à des porcelets à jeun est de type monocompartimental (figure 2, p 414). Les paramètres pharmacocinétiques associés à ce type de traitement sont présentés dans le

tableau 3. La biodisponibilité (F) de l'amoxicilline chez ces animaux est environ 40%. L'absorption orale de l'amoxicilline est lente et la concentration maximale se produit 50 minutes suite au gavage. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}(\lambda_z)$) de cet antibiotique avec le traitement B est semblable à celle observée avec l'administration intraveineuse en bolus.

Il faut signaler que la biodisponibilité orale de l'amoxicilline chez le porcelet #4 était 25% plus basse que chez les autres porcelets. Ce résultat s'est aussi produit lors de la deuxième dose reçue (Traitement C).

2.3. Dose orale de 15mg/kg administrée suite au repas (Traitement C)

La réponse pharmacocinétique de l'amoxicilline administrée par voie orale à des porcelets suite au repas est de type monocompartimental (figure 2, p 414). Chez le porc, au contraire de l'homme (MANDELL et SANDE, 1990), la biodisponibilité de l'amoxicilline est moins bien absorbée lorsque l'aliment est offert avant le traitement ($p=0,05$). Avec le traitement C, la biodisponibilité orale est réduite d'environ 45% et affiche une plus grande variabilité individuelle qu'avec le traitement B. Chez le porcelet dont l'absorption orale était moins efficace que les autres, cette réduction était de 75%. Le tableau 3 présente les paramètres pharmacocinétiques associés à ce type de traitement.

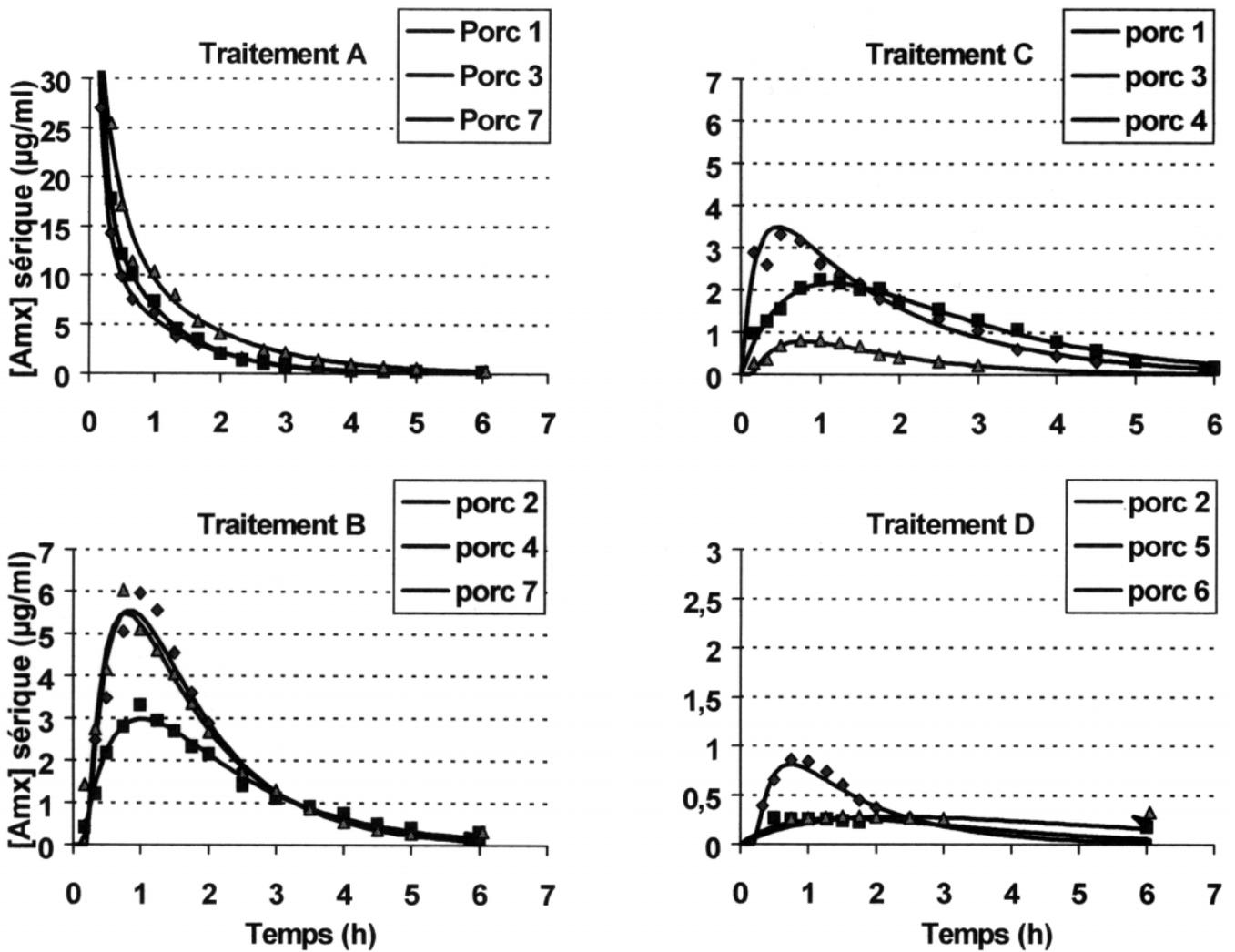
2.4. Dose orale de 3mg/kg administrée à jeun (Traitement D)

La réponse pharmacocinétique de l'amoxicilline administrée par voie orale à des porcelets suite au repas est de type monocompartimental (figure 2, p 414). Les paramètres pharmacocinétiques liés à ce dernier traitement sont aussi présentés au tableau 3. La variation individuelle rencontrée avec ce traitement est plus importante qu'avec des doses plus élevées. Les concentrations sériques d'amoxicilline étaient proches du seuil de détection chez les porcelets #5 et #6 (figure 2). Contrairement aux traitements oraux à la dose de 15mg/kg, la réponse pharmacocinétique notée à la dose de 3mg/kg se caractérise par une phase d'absorption très lente. La cinétique de l'amoxicilline chez le porc est linéaire, tel que prouvé avec le porcelet #2. Chez cet animal, les réponses produites par l'administration des traitements B et D étaient très similaires.

2.5. Concentrations minimales inhibitrices d'amoxicilline pour *S. suis*

L'échantillon de souches de *S. suis* montre une grande sensibilité à l'égard du trihydrate d'amoxicilline (figure 3, p 414). Des concentrations de 0,03 et 0,125µg/ml peuvent inhiber respectivement 75 et 90% des souches de l'échantillon. Ces CMI₇₅ et CMI₉₀ seront utilisées comme données de base pour évaluer l'efficacité potentielle des stratégies métaglycétiques avec un lien pharmacocinétique-pharmacodynamique. Les souches de *S. suis* de cet échantillon, contrairement aux pénicillines G et V (CASTILLO et al, 1997), n'ont pu être séparées en groupes ayant des degrés de sensibilité à l'amoxicilline différents. Il n'y a aucun lien entre la date

Figure 2 - Pharmacocinétique du trihydrate d'amoxicilline chez le porcelet sevré en fonction du traitement reçu.



d'isolement des souches et la CMI. En accord avec GOTT-SCHALK et al (1991), les CMI des deux souches de cet échantillon appartenant au sérotype 22 étaient très élevées, mais les souches appartenant aux sérotypes plus souvent impliqués dans des problèmes cliniques étaient très sensibles à l'amoxicilline.

Figure 3 - Concentrations minimales inhibitrices d'amoxicilline pour 56 souches de *S. suis* isolées au Québec entre 1993 et 1995.

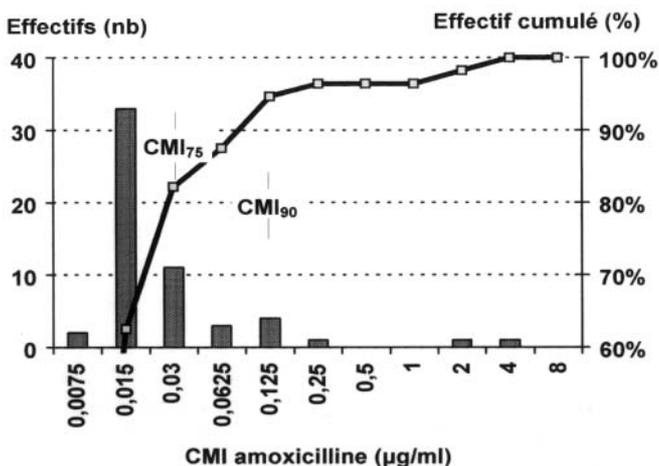


Tableau 3 - Paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm écart type) de l'amoxicilline chez le porc sevré en fonction du type de traitement oral reçu.

Paramètre	Traitement			
	B	C	D	
F	%	35,7 \pm 6,2 *	22,7 \pm 14,9 *	25,5 \pm 4,7
Frel	%	-	56,7	77,6
C _{max}	µg/ml	4,68 \pm 1,47	2,15 \pm 1,36	0,45 \pm 0,31
t _{max}	h	0,88 \pm 0,12	0,81 \pm 0,34	1,04 \pm 0,49
Délai	h	0,19 \pm 0,04	-	-
λ_1	h ⁻¹	2,571 \pm 0,747	3,127 \pm 1,949	1,925 \pm 1,958
λ_z	h ⁻¹	0,778 \pm 0,097	0,618 \pm 0,092	0,495 \pm 0,240
t ^{1/2} (λ_z)	min	54,0 \pm 6,9	68,2 \pm 9,8	99,8 \pm 51,0
Varea	ml/kg	698 \pm 89	961 \pm 196	1290 \pm 661
AUC	h*µg/ml	9,97 \pm 1,74	5,65 \pm 3,40	1,55 \pm 0,18

DISCUSSION

Chez le porc, la biodisponibilité orale de l'amoxicilline est bonne, mais cependant inférieure à ce qui est rapporté pour l'homme, environ 90% (BENET et WILLIAMS, 1990). De plus, elle est réduite par l'aliment, ce qui a été rapporté pour plusieurs β -lactamines chez d'autres animaux domestiques (WATSON et al, 1986) mais pas chez l'homme (MANDELL et SANDE, 1990). Ces deux observations peuvent être associées à la nature de l'aliment offerts aux porcs. Les ingrédients végétaux, constituant la plus grande partie de leur diète, peuvent séquestrer les médicaments utilisés temporairement ou même de façon définitive (NIELSEN et GYRD-HANSEN, 1996).

L'absorption orale de l'amoxicilline est lente. Aussi, la variabilité du processus d'absorption orale de ce médicament était augmentée par la présence d'aliment (traitement C) et l'ingestion de faibles doses (traitement D). Dans une optique de médecine de population, ce phénomène peut entraîner d'importantes conséquences cliniques. En distribuant l'antibiotique dans l'eau de boisson ou l'aliment pour consommation ad libitum sur une période de 24 heures, les concentrations sériques varieront beaucoup entre les individus. Le risque d'échec métaphylactique associé à ce type de stratégie peut devenir inquiétant si la dose est mal ajustée, car les animaux sous-traités pourraient relancer l'infection.

La clairance de l'amoxicilline chez le porc est approximativement 50% plus lente que ce qui a été rapporté pour les pénicillines G et V (CASTILLO et al, 1995). Cette caractéristique est intéressante pour l'administration orale, car elle augmente la durée du séjour de l'antibiotique dans l'animal. La constante d'élimination trouvée dans cette étude est 20% plus lente que ce qui a été rapporté pour cette espèce par LASHEV et PASHOV (1992). Le ralentissement de l'ab-

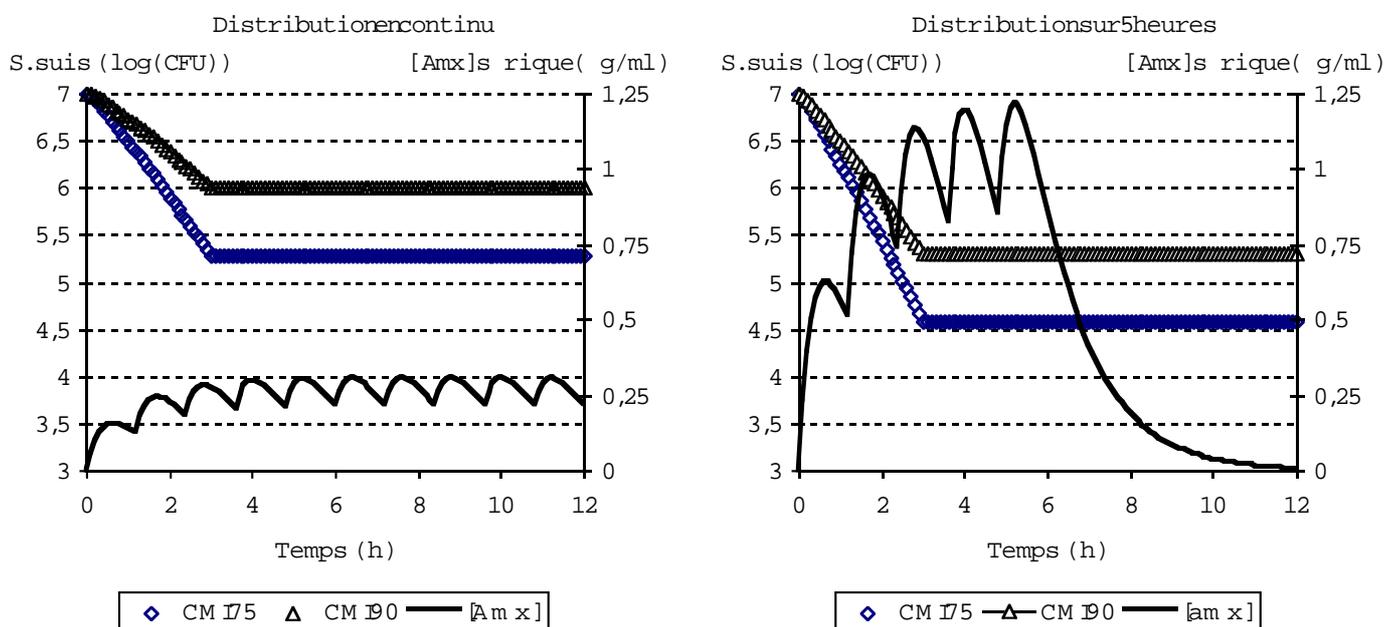
sorption orale de l'amoxicilline par les particules alimentaires modifie la pente terminale (λ_z), qui est alors plus lente que celle du bolus intraveineux (β).

La distribution de l'amoxicilline est similaire à celle des pénicillines G et V (CASTILLO et al, 1995). Par contre, un modèle ouvert à deux compartiments offre une meilleure description de la réponse cinétique du bolus intraveineux d'amoxicilline. L'équilibre entre les compartiments central et périphérique se réalise rapidement. Le modèle à deux compartiments n'offre pas une bonne description des réponses cinétiques orales car l'absorption orale est lente et masque la phase de distribution.

In vivo, l'amoxicilline produit une bactéricidie concentration-dépendante sur les souches sensibles de *S. pneumoniae* (AZOULAY-DUPOUIS et al, 1996). Cet effet se manifeste surtout durant les trois premières heures de contact. Elle est suivie par une phase post-antibiotique se produit durant laquelle les cellules survivantes entrent en bactériopause pour une durée de 9 heures ou plus. L'effet maximal noté durant la phase initiale (E_{max}) est proportionnel au logarithme du rapport entre la dose reçue et la CMI. En raison des nombreux points de ressemblance entre cette bactérie et *S. suis*, les résultats de l'une sont applicables aussi à l'autre. Il est désormais possible d'évaluer les stratégies métaphylactiques sur la base de l'évolution de l'activité bactéricide liée aux fluctuations des concentrations sériques d'amoxicilline.

L'absorption orale est déterminante de l'efficacité pharmacodynamique de l'amoxicilline envers *S. suis*. Ainsi, C_{max} et t_{max} doivent être considérés comme des éléments-clé pour évaluer l'efficacité des stratégies métaphylactiques. Dans le cas d'un antibiotique concentration-dépendant tel que l'amoxicilline, C_{max} est un indicateur d'efficacité. De la

Figure 4 - Réduction des comptes viables de *S. suis* (log (CFU)) en fonction du temps et des concentrations sériques d'amoxicilline procurées par deux stratégies métaphylactiques où une dose de 15mg/kg d'antibiotique est distribuée sur



même manière, t_{max} est un indicateur important car la durée de la phase de bactéricidie concentration-dépendante est approximativement 3 heures. Pour une efficacité métaphylactique optimale, les stratégies devraient permettre une absorption rapide de la dose d'amoxicilline pour maximiser la durée de activité bactéricide concentration-dépendante. Un retard de t_{max} se traduirait par une diminution de C_{max} et une réduction de la durée de bactéricidie, ce qui diminue l'efficacité de la stratégie.

La longue bactériopause des cellules de *S. suis* qui survivent à la phase de bactéricidie est particulièrement intéressante pour la conception des stratégies orales. La présence d'amoxicilline à des concentrations supra-inhibitrices n'est pas critique pour contrôler la pression d'infection. Il est théoriquement possible de redistribuer la dose quotidienne d'amoxicilline à certaines périodes de la journée pour obtenir un effet bactéricide concentration-dépendant plus élevé. Ainsi, les traitements en continu ou uniquement le matin via l'eau de boisson donneraient des résultats métaphylactiques différents (figure 4, p 415). Ces figures indiquent que cette deuxième stratégie donne une plus grande réduction des comptages bactériens sur des souches de *S. suis* dont les CMI sont égales à CMI₇₅ et CMI₉₀.

L'administration de la dose quotidienne d'amoxicilline sur une plus courte période de temps augmente la concentration d'antibiotique dans l'eau de boisson. Ceci pourrait diminuer la taille du groupe d'animaux sous-traités, qui sont à plus haut risque de maladie et de devenir vecteurs. Parallèlement, l'eau de boisson est un véhicule qui facilite le

transit gastro-intestinal de l'amoxicilline en présence d'aliment, ce qui pourrait améliorer la vitesse et l'étendue d'absorption. Ce phénomène a déjà été rapporté pour les pénicillines G et V (CASTILLO et al, 1996).

CONCLUSION

L'amoxicilline est probablement plus efficace pour la métaphylaxie des maladies associées à *S. suis* que les pénicillines G et V. En effet, il a été démontré que l'amoxicilline possède une bonne biodisponibilité orale et une clairance plus lente que les deux β -lactamines mentionnées. En raison de l'interférence à l'absorption orale causée par l'aliment, l'eau de boisson devrait être choisie comme véhicule pour optimiser l'absorption et procurer rapidement des C_{max} élevés. En raison de sa clairance systémique plus lente et de ses propriétés pharmacodynamiques, l'amoxicilline pourrait être utilisée durant quelques heures par jour seulement tout en maintenant une protection supérieure à celle qu'offre l'administration continue de cet antibiotique sur une période de 24 heures.

Les stratégies métaphylactiques ne peuvent toutefois contrôler les autres facteurs qui contribuent à l'apparition ou au maintien des maladies bactériennes. Elles ne peuvent non plus se substituer aux moyens de défense de l'animal.

Nos connaissances dans le domaine de la thérapeutique sont encore fragmentaires et doivent être consolidées dans les années à venir.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AMASS S.F., CLARK L.K., WU C.C., 1995. Swine Health Prod., 3, 189-193.
- AZOULAY-DUPOUIS E., MOINE P., BEDOS J.P., RIEUX V., VALLÉE E., 1996. Antimicrob. Agents Chemother., 40, 941-946.
- BENET L.Z., WILLIAMS R.L., 1990. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics - 8th Ed. p, 1658.
- BENNETT J.V., BRODIE J.L., BENNER E.J., KIRBY W.M.M., 1966. Appl. Microbiol., 14, 170-177.
- CASTILLO J. del, MARTINEAU G.P., MESSIER S., HIGGINS R., 1995. Proc. Allen D. Leman Swine Conf., 22, 93-96.
- CASTILLO J. del, MESSIER S., GIROUX D., HIGGINS R., MARTINEAU G.P., 1996. Proc. IPVS Congr., 14, 653.
- CASTILLO J. del, ELSENER J., MARTINEAU G.P., 1997. Swine Health Prod., (soumis).
- CLIFTON-HADLEY F.A., ALEXANDER T.J.L., ENRIGHT M.R., 1986. Proc. AASP Congr., 471-491.
- DEE S.A., CARLSON A.R., WINKELMAN N.L., COREY M.M., 1993. J. Am. Vet. Med. Assoc., 203, 295-299.
- GOTTSCHALK M., TURGEON P., HIGGINS R., BEAUDOIN M., BOURGAULT A.M., 1991. J. Vet. Diagn. Invest., 3, 170-172.
- HIGGINS R., GOTTSCHALK M., MITTAL K.R., BEAUDOIN M., 1990. Can. J. Vet. Res., 54, 170-173.
- LASHEV L.D., PASHOV D.A., 1992. Res. Vet. Sci., 53, 160-164.
- LEBLANC P.P., AIACHE J.M., BESNER J.G., BURI P., LESNE M. et al, 1997. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique - 3ème Ed. Presses de l'Université de Montréal, éd., 396 p.
- MANDELL G.L., SANDE M.A., 1990. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics - 8th ed. P, 1065-1097.
- NIELSEN P., GYRD-HANSEN N., 1996. J. VET. PHARMACOL. THER., 19, 305-311.
- REAMS R.Y., GLICKMAN L.T., HARRINGTON D.D., BOWERSOCK T.L., THACKER H.L., 1993. J. Vet. Diagn. Invest., 5, 363-367.
- ROBERTSON I.D., BLACKMORE D.K., HAMPSON D.J., FU Z.F., 1991. Epidemiol. Infect., 107, 119-126.
- STRAW B., 1994. Proc. George A. Young Swine & Nebraska SPF Conf., 33-54.
- WATSON A.D.J., EMSLIE D.R., MARTIN I.C.A., EGERTON J.R., 1986. J. Vet. Pharmacol. Ther., 9, 140-149.