

La framycétine

par L. J. DECARIS

(Note présentée par M. LUCAS)

La framycétine est un antibiotique d'origine fongique à large spectre antibactérien, extrait d'une souche de *Streptomyces* sp. isolée par nous en 1947. Nous avons étudié la valeur antibiotique des extraits de cultures de ce *Streptomyces* désigné aujourd'hui par la pharmacopée universelle sous le nom de *Streptomyces* sp. Decaris.

La charge des études complémentaires en vue de la mise en œuvre industrielle de cette découverte a été ensuite confiée à la Société des Laboratoires ROUSSEL.

Ces travaux ont abouti en 1950 à l'isolement de la framycétine à partir des jus de fermentation du *Streptomyces* Decaris et, en 1953, à sa mise à la disposition tant du corps médical que du corps vétérinaire.

La molécule osaminée de la framycétine se scinde, par hydrolyse, en trois fractions :

- une base aminée sans groupements guanidiques,
- un sucre aminé,
- un pentose.

La framycétine, sous forme de sulfate, se présente sous l'aspect d'une poudre incolore, basique, non peptidique, soluble dans l'eau et insoluble dans la plupart des solvants organiques.

Douée d'activité bactériostatique et bactéricide énergique, elle est active contre de nombreuses bactéries Gram positives et Gram négatives, les mycobactéries, les coccidies et inactive contre les fungi.

FERMENTATION

La fermentation est effectuée en culture immergée aérobie, sous agitation et aération forcée, à une température de 28 à 32° centigrades, dans des fermenteurs industriels, et poursuivie pendant 60 à 100 heures.

Le milieu de culture comprend, une ou plusieurs sources de carbone et d'azote en solution aqueuse, des substances favorisant le métabolisme et des sels minéraux.

EXTRACTION

L'antibiotique étant quasiment insoluble dans les solvants organiques usuels, son extraction s'effectue soit par adsorption sur du charbon actif soit par fixation sur un échangeur de cations synthétiques.

Le concentrat d'antibiotique brut ainsi obtenu est soumis à des purifications successives et l'antibiotique est finalement isolé à l'état de sulfate pur précipité en milieu hydroalcoolique puis séché

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

La framycétine est une substance basique qui doit ce caractère à ses groupements aminés.

Sa composition analytique est la suivante :

Sous forme de base libre :		Sous forme de sulfate :	
C	46,50 p. 100	C	33,01 p. 100
H	7,49 p. 100	H	5,32 p. 100
O	33,00 p. 100	O	23,50 p. 100
N	12,80 p. 100	N	9,08 p. 100
		SO ₄	29,00 p. 100

Le poids moléculaire de la framycétine base est de 600 environ. La molécule n'est pas de nature polypeptidique et ne renferme pas de groupement guanidinique ni de groupement aldéhydique libre et hydrogénable. Tout l'azote se trouve sous forme d'amine primaire.

CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES

Le sulfate de framycétine se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, inodore, peu sapide, très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans les solvants organiques usuels.

A l'état de poudre sèche, le sulfate de framycétine est parfaitement stable. Il ne perd aucune activité après 2 ans de conservation à 37° ou 6 mois de conservation à 50°.

Ses solutions aqueuses sont stables dans les conditions normales de conservation et dans les limites de pH de 2 à 10. La framycétine est pratiquement thermostable et les préparations en contenant qui nécessitent un chauffage pour leur fabrication conservent l'entière activité de l'antibiotique.

Le sulfate de framycétine est également stable en présence de propylène glycol ou de polyéthylène glycol ce qui autorise l'emploi de ces solvants pour certaines préparations thérapeutiques.

ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

a) *In vitro* :

La framycétine est bactéricide à des concentrations voisines des taux bactériostatiques.

Le spectre antibiotique de la framycétine est très étendu et couvre, à des concentrations diverses, la gamme des germes Gram positifs et Gram négatifs.

Elle n'est pas antifongique.

Le staphylocoque y est particulièrement sensible et ne présente pratiquement jamais de résistance.

Les Enterobactériacés y compris *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* sont très sensibles à la framycétine. *Pasteurella multocida* se montre également très sensible à cet antibiotique.

Parmi les germes très sensibles se situent aussi *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhosa*, *Salmonella gallinarum*, *Brucella abortus* ; elle est active contre *Pseudomonas aeruginosa*.

Enfin, les Mycobactéries, et notamment *Mycobacterium tuberculosis*, sont également très sensibles à la framycétine.

La sensibilité des différentes souches pathogènes est déterminée par la méthode de dilution en gélose ou en bouillon.

b) *In vivo* :

— Au laboratoire :

Chez la souris l'activité est remarquable dans les infections provoquées par *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhosa*, *Salmonella paratyphi* A et B, *Salmonella Typhimurium*, *Pasteurella multocida* à la dose de 1 à 2 mg par souris par voie sous-cutanée. Cette activité est moins évidente vis-à-vis du pneumocoque et pratiquement nulle à l'égard du Streptocoque.

Tableau comparatif sur l'action de différents antibiotiques	Pénicilline	Streptomycine	Framycétine	Néomycine	Kanamycine	Chloramphénicol	Tétracycline	Erythromycine	Spiramycine	Colimycine
Streptocoques	+++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	
Staphylocoques	+	++	++++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+
Pasteurelles		+++	+++			++	+++	+		
Brucelles		++	++++		++	+++	+++	++	+	
Haemophilus	+	++				+++	+++	++	+	++
Colibacilles		++	+++	++	+++	++	++			+++
Aerobacter aérogènes		+	+++	++	+	+	+			+++
Paracolis		+	++	++	++	++	++			+++
Klebsiella		++	+++	+++	+++	+++	+++			+++
Proteus		++	+++	+++	+++	++	++			
Salmonelles		+	+++		+	+++	++			+++
Shigelles		+++	+++			+++	+++			++
Pseudomonas aeruginosa .		+	+	++	++	+	+			+++
Vibrions		++				+++	+++			
Listeria	++	++				++	++	++	++	
Bacteridie charbonneuse .	+++	++			+++	++	+++	+++	+++	
Bacille du rouget	+++	+					++	++	+	
Bacille tuberculeux		++	+++	++	+++					
Clostridium perfringens ..	+++					++	+++	+++	+++	
Clostridium Botulinum...	++					+	+	++	++	
Autres clostridies	+++					++	+++	+++	+++	
Bacille tétanique	++					+	+	+	+	
Strepto et Staphylo anaérob.	+++					+++	+++	+++	+++	
Corynebactéries	++	+++				+++	++++	++	++	++
Leptospires	++	+++					+	+	+	
Rickettsiales	++					++	+++	++	++	
Toxoplasmes							+	+	++	
P. P. L. O.		++				+	+++	+		
Coccidies			+++							

L'activité s'est révélée très notable contre certaines rickettsies et en particulier contre la rickettsie du typhus exanthématique chez la souris et le lapin.

Chez le *chien*, par la voie orale, d'excellents résultats sont obtenus dans le traitement des entérites.

Chez le *cobaye* l'injection sous-cutanée de 15 à 20 mg par kg et par jour pendant 25 jours, a montré une action curative remarquable contre le Bacille de Koch et même contre les souches Streptomycino-résistantes.

Chez les *oiseaux*, la framycétine administrée *per os*, exerce une action anticoccidienne très prononcée et agit également contre toutes les formes d'entérites infectieuses secondaires ou primitives.

— *En clinique et dans la pratique courante :*

En clinique humaine : très bien tolérée par les muqueuses et par les tissus, la framycétine s'est révélée comme un antibiotique de contact par excellence, en particulier pour l'usage externe et notamment en application dans toutes les cavités naturelles ou pathologiques, en oto-rhyno-laryngologie, ophtalmologie, urologie, phthisiologie, chirurgie osseuse et articulaire.

La framycétine n'est qu'exceptionnellement utilisée en humaine par les voies parentérales en raison des risques d'atteinte de la VIII^e paire nerveuse crânienne après un usage prolongé.

Dans la pratique vétérinaire, la framycétine est couramment utilisée soit par les voies parentérales soit localement avec une parfaite tolérance aux doses usuelles chez toutes les espèces animales.

Elle se révèle particulièrement efficace contre toutes les affections microbiennes locales ou générales dues aux germes sensibles et notamment aux Staphylocoques, Salmonelles, Pasteurelles, Colibacilles et Coliformes, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella*, *Bacille de Johne*.

Son usage est particulièrement indiqué dans les septicémies des jeunes animaux, les broncho-pneumonies, les entérites, les polyarthrites, les infections ostéo-articulaires, les affections urinaires, mammaires, gynécologiques, les coccidioses chez toutes les espèces animales, les entérites primitives ou secondaires des oiseaux.

SYNERGIE

L'association avec la Streptomycine n'est ni synergique ni antagoniste.

L'association avec le Chloramphénicol a montré, par contre, un réel degré de synergie avec une potentialisation des effets bactériostatiques et bactéricides pour la plupart des bacilles des types des Colibacilles et des Salmonelles et du genre *Proteus*.

RÉSISTANCE

La résistance expérimentale est progressive, lente, difficile à obtenir *in vitro*.

La résistance naturelle est assez rarement observée, la framycétine n'échappe cependant pas totalement au processus général d'antibiorésistance.

DOSAGE BIOLOGIQUE DE LA FRAMYCÉTINE

La framycétine est une substance peu diffusible, on doit donc effectuer la recherche des taux inhibiteurs en milieu liquide par rapport aux germes considérés.

TOXICITÉ

a) *Toxicité aiguë* :

La framycétine administrée *per os* est très peu toxique du fait qu'elle ne franchit pratiquement pas la barrière intestinale.

b) *Toxicité chronique* :

— Par la voie sous-cutanée, chez le cobaye, les doses de 10 et 20 mg par kg et par jour pendant 70 jours, sont bien tolérées sans modification du poids et sans lésions viscérales, rénales ou hépatiques.

— Chez le chien, la dose de 10 mg par kg et par jour par la voie intramusculaire est bien supportée pendant un mois sans aucune modification de poids ni de l'état général.

— *Per os*, des doses de 100 mg par kg et par jour, en quatre ou cinq prises quotidiennes, sont bien tolérées par le chien pendant 15 jours.

L'injection répétée de doses élevées de framycétine finit par provoquer des modifications de la filtration rénale et fait apparaître, au bout de quelques semaines, des signes de toxicité au niveau de la VIII^e paire nerveuse crânienne.

c) *Tolérance* :

La tolérance tissulaire au sulfate de framycétine est excellente. La framycétine est également très bien tolérée par voie orale.

ACTION SUR LES GRANDES FONCTIONS

Aux doses de 10 à 20 mg par kg la framycétine est pratiquement sans action sur le système cardio-vasculaire, la respiration, la diurèse, les fibres lisses, les muqueuses conjonctivales, la cornée et ne modifie pas la formule sanguine.

Absorption :

La framycétine est facilement absorbée par les voies parentérales, les concentrations sanguines obtenues sont élevées mais assez fugaces.

Elle n'est en revanche pratiquement pas résorbée par voie intestinale et les concentrations antibiotiques très élevées obtenues au niveau de l'intestin sont très bien supportées sans aucune incidence générale.

La barrière intestinale étant donc très peu perméable à la framycétine, l'antibiotique peut ainsi exercer une action rapide et intense sur la microflore intestinale d'où son intérêt particulier dans le traitement des diarrhées.

Elimination :

L'élimination de la framycétine se fait rapidement par la voie urinaire en 8 à 10 heures. Son importante concentration dans les urines autorise une énergique action sur les bactéries du tractus génito-urinaire.

CONCLUSION

Troisième antibiotique découvert au monde, premier antibiotique découvert en France, le laboratoire comme la clinique aussi bien humaine que vétérinaire s'accordent pour reconnaître que la framycétine offre un très large spectre antibactérien.

Si, en médecine humaine, son application reste limitée aux usages externes en raison des phénomènes toxiques qu'elle pourrait engendrer au niveau du rein et de la VIII^e paire nerveuse crânienne lors de traitements prolongés par les voies parentérales, elle est, par

contre, largement utilisée en médecine vétérinaire aussi bien en applications externes que pour les usages généraux.

En raison du caractère essentiellement économique de la médecine vétérinaire, en effet, les injections parentérales restent toujours limitées en nombre et dans le temps et s'il n'est sûrement pas souhaitable de laisser aux animaux traités des séquelles de néphrite, il importerait, au demeurant, fort peu qu'une vache, un veau ou un porc fut atteint d'hypoacousie plus ou moins prononcée, l'essentiel étant qu'il puisse donner du lait ou de la viande.

Au reste, il faut bien admettre que depuis 18 ans, plusieurs millions de doses curatives ont été injectées aux animaux, par toutes les voies, sans que les praticiens Vétérinaires aient jamais fait mention d'accidents toxiques aigus ou chroniques notables lorsque la posologie avait été correctement respectée.

A côté du spectre antibactérien de la framycétine, il convient d'insister sur son innocuité totale pour les tissus de l'organisme aux concentrations et aux doses thérapeutiques préconisées.

La framycétine est très stable et se conserve très bien à la température ordinaire même en solution aqueuse ou dans le propylène glycol. Sa grande solubilité dans l'eau est un avantage indéniable.

La framycétine répond enfin parfaitement aux quatre conditions qu'exige toute thérapeutique en Médecine Vétérinaire :

- facilité d'emploi,
- coût modéré,
- innocuité,
- efficacité.

Son usage se répand de plus en plus en France.

L'Etranger a également appris à la connaître et en réclame de jour en jour davantage, ce qui, pour nous Français, ne peut être qu'un sujet de juste satisfaction.

BIBLIOGRAPHIE

- ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANÇAISES 1955, Tome 13, p. 714. Note technique sur le Sulfate de Framycétine.
- AYCARDI (J.). — Etude de différentes substances pouvant être utilisées contre la coccidiose et la pullorose du poussin en traitement préventif et curatif. *Industries de l'Alimentation Animale*, janvier 1959, n° 93, p. 27.
- AYCARDI (J.). — Activité coccidiostatique d'un complexe Sulfate de Framycétine - Ménadione bisulfite. *Annales de Zootechnie*, 1960, n° 9, p. 209.

- BASSET (A.). — La Soframycine (Framycétine) en injections locales dans les Staphylococcies cutanées. *Presse Médicale*, du 12 septembre 1953, n° 57, p. 1157.
- BIRON (A.). — Etude du Sulfate de Framycétine en sérothérapie dans 198 cas de broncho-pneumopathies. *Presse Médicale*, du 16 avril 1955, n° 27, p. 551.
- BRACQ (C.). — La Framycétine dans le traitement de la diarrhée des veaux nouveau-nés. Thèse Doctorat Vétérinaire, Alfort 1961.
- BRICAIRE (H.) et FOSSEY (B.). — Deux antibiotiques récents, l'Erythromycine et la Soframycine (Framycétine). *Strasbourg Médical*, 1953, n° 3, p. 2493.
- CODEX. — Addition au Codex de 1949 — Arrêté du 10 avril 1953 « Framycétine » — Antibiotique extrait d'une culture de *Streptomyces Decaris*.
- COTTEREAU et FLORIO. — Sur le traitement d'un coryza infectieux des volailles par l'Erythromycine, la Rovamycine et la Soframycine (Framycétine). *Revue de Médecine Vétérinaire*, 1959, p. 880.
- DECARIS (L. J.). — Un *Streptomyces lavendulae*, producteur d'un nouvel antibiotique. *Annales pharmaceutiques françaises*, janvier 1953, Tome XI, p. 44.
- DECARIS (L. J.). — Etude sur un *Streptomyces lavendulae*, producteur d'un nouvel antibiotique : la Framycétine. *Revue de Pathologie Générale et Comparée*, n° 648, mai 1953, p. 676 à 679.
- DECARIS (L. J.). — Action de la Framycétine dans la coccidiose aviaire avec *Eimeria tenella* comme agent d'infestation. *Recueil de Médecine Vétérinaire d'Alfort*, n° 1, janvier 1959.
- DESTOUCHES, KARATCHENZEFF et TREMBLAY. — A propos d'une propriété spermatogénétique inattendue d'un nouvel antibiotique : Soframycine (Framycétine). *Presse Médicale*, 1953, n° 14, p. 292.
- FORCHAMMER (J.). — The in vitro activity of Framycetine. *Medic. Microbiology, immunology and serology*, Vol. 17, n° 10. Octobre 1964, Abstract n° 4447.
- GASPARINI - RONCALLI - RUFFINI. — Comparative trials with ammonium Sulphate, Sulfonamides and antibiotics in natural bovine coccidiosis. *Veterinary Record*, 1958, 70, 39, 787.
- JANOT (M. M.), PENAU (H.), Van STOLK (D. Mlle), HAGEMANN (G.) et PENASSE (L.). — Constitution chimique de l'antibiotique « Framycétine » *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1954, n° 11-12, p. 1458.
- LABATUT - CAMGUILHEM - RUFFINI. — Essais de traitement de l'amidostomose et de la coccidiose chez les oies. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 1958, 109-730.
- LARHER (R.). — Traitement d'une forme d'entérite contagieuse du veau par une association, sous forme soluble, de deux antibiotiques synergiques. *Bulletin de la Société Vétérinaire Pratique*, 1958, 42, 6, 341.
- LECOMTE (J. P.). — La Framycétine. Quelques applications en pratique vétérinaire. Thèse Doctorat Vétérinaire, Paris, 1957.
- LOUWETTE (R.) et LAMBRECHTS (A.). — Framycetin in infantile gastroenteritis due to pathogenic *Escherichia coli*. *British Medical Journ.*, 12, 3, 1958, p. 868.

- LUCAS (A.), TOUCAS (L.), LAROCHE (M.). — Un antibiotique doué de propriétés anticoccidiennes : la Framycétine. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1956, 132, 925.
- LUCAS (A.). — Action de la Framycétine dans le cas de coccidiose aviaire. *Techniques animales*, 1961, mars p. 15.
- LUTZ (A.), GROOTEN (O.), WITZ (A.). — La Framycétine. Nouvel antibiotique actif sur le bacille pyocyanique. *Strasbourg Médical*, 1953, Tome 4, p. 431.
- LUTZ (A.). — L'acide isonicotinique et son association avec la Soframycine (Framycétine). *Presse Médicale*, 1953, n° 62, p. 69.
- LUTZ (A.), GROOTEN (O.), WITZ (A.). — L'évolution des types de résistance des staphylocoques pathogènes aux antibiotiques usuels de 1950 à 1953. Action « *in vitro* » de la Bacitracine, de l'Erythromycine de la Magnamycine et de la Soframycine (Framycétine). *Strasbourg Médical*, 5, n° 1 janvier 1954, p. 19-21.
- LUTZ (A.). — Association Chloramphénicol-Framycétine dans le traitement de la Salmonellose expérimentale de la souris. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1954, n° 138, p. 28, 29.
- LUTZ (A.) et HOFFERER (M. J. Mlle). — Evolution de la sensibilité aux antibiotiques usuels de souches de colibacilles isolées de 1950 à 1954. L'action de la Framycétine et de la Tétracycline. *Strasbourg Médical*, septembre 1954, n° 9.
- MARQUEZY et Collaborateurs. — Action de la Framycétine seule ou associée à la Chloromycétine sur les gastro-entérites à *Escherichia coli*. *Presse Médicale*, 1955, n° 31, p. 654.
- MASPETIOL (R.) et SEMETTE. — Un nouvel antibiotique en oto-rhino-laryngologie : la Soframycine (Framycétine). *Presse Médicale*, 26, 6, 1954, n° 47, p. 1001.
- MASSENAT, DEROCHE (B.). — La Framycétine. « Thèse de Doctorat en Médecine », Paris 1954.
- PENAU (H.), SAÏAS (E.), FERDET (J.) et ANDRETTI (C. Mlle). — Dosage colorimétrique de la Framycétine. *Annales pharmaceutiques françaises*, 1953, Tome XI, p. 431.
- PENAU (H.), SAÏAS (E.) et FERDET (J.). — Titrimétrie en milieu non aqueux de la Streptomycine, de la Dihydrostreptomycine et de la Framycétine dans leurs sels, et, en particulier, dans les sulfates. *Annales pharmaceutiques françaises*, 1953, Tome XI, p. 740.
- PENAU (H.), SAÏAS (E.), ANDRETTI (C. Mlle) et FERDET (J.). — Dosage de la Framycétine dans les milieux de culture industriels. *Annales pharmaceutiques françaises*, janvier 1954, Tome XII, p. 49.
- PERDRIX (J.). — Hémorragies consécutives au traitement de la coccidiose aviaire par la Framycétine. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1958, n° 134, p. 819.
- PEYRE (M. Mlle) et VELU (H.). — A propos de la Framycétine, titrage des antibiotiques dans les urines. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1954, n° 87, p. 94.
- PHÉLIZOT (Mme), REVEL et BRIOT. — Essai de traitement par la Soframycine (Framycétine) d'une méningite à germes résistants à tous les autres antibiotiques. *Strasbourg Médical*, 1954, n° 5, p. 43.
- PIERRON. — Valeur comparée de trois anticoccidiens d'utilisation récente dans le traitement de la coccidiose bovine. Thèse Doctorat, Vétérinaire, Lyon 1959.

- REBEL (G.). — Le Sulfate de Framycétine en médecine bovine. *Bulletin de la Société Vétérinaire pratique de France*, juillet 1968, L II.
- ROBIN (Y.). — Essai de traitement des pneumopathies infectieuses du chien par la voie intrapleurale. *Revue Médecine Vétérinaire de Toulouse*, 1961, p. 847.
- SORS (C.) et TROCHE (Y.). — La Soframycine (Framycétine) en thérapeutique pneumologique. *Presse Médicale*, 6, 3, 1954, n° 17, p. 364.
- STRATTON (J.). — Framycetin sulphate in small animal practice. *Journal of small Animal practice*, 1960, n° 1, p. 91.
- TYSSET (C.) et VACHER (B.). — Traitement du catarrhe auriculaire chronique du chien par l'association acétate d'hydrocortisone, sulfate de Framycétine et sulfanilamide. *Revue du Corps Vétérinaire de l'Armée*, 1957, Tome XII, p. 1-6.
- TYSSET (C.) et VACHER (B.). — La salmonellose du rat d'élevage. Son traitement par la Framycétine. *Revue du Corps Vétérinaire de l'Armée*, 1957, Tome XII, p. 160.
- WEBER (R.). — Premiers résultats de l'expérimentation clinique de la Soframycine (Framycétine) utilisée localement dans les abcès et les fistules. *Presse Médicale*, 29, 8, 1953, n° 55, p. 1122.