

Elaboration d'une formule anti-infectieuse destinée aux petits animaux

par A. LEBEAU

Après avoir utilisé successivement, pour soigner diverses maladies infectieuses du chien et du chat, l'Uroformine, la Méthionine et un dérivé organique du phosphore, nous avons eu la curiosité d'employer ces trois produits simultanément. (Afin de faciliter notre exposé, nous désignerons le mélange, par l'abréviation : P.M.U.).

Pour expliquer les raisons qui nous ont amenés à cette idée, il nous paraît utile de rappeler d'abord, brièvement, quelques notions de chimie et de physiologie concernant chacun de ces corps. Nous nous étendrons un peu plus sur la pharmacologie du moins classique d'entre eux : l'Oxybenzylphosphinate de soude.

Nous exposerons, enfin, nos résultats thérapeutiques en médecine des petits animaux.

GÉNÉRALITÉS CONCERNANT LES TROIS COMPOSANTS

La petite quantité d'aldéhyde formique libérée en milieu aqueux chaud, ou faiblement acide, donne à l'hexaméthylène-tétramine un pouvoir antiseptique confirmé par la clinique.

A petites doses, c'est-à-dire en ne dépassant pas 0 g 03 par kilo, par voie parentérale, on évite l'albuminurie et l'hématurie que des doses supérieures sont susceptibles de provoquer chez le chien.

In vitro, en solution à 3/1.000, l'hexaméthylène-tétramine détruit les bacilles du groupe des typhiques et paratyphiques ainsi que l'entérocoque et le staphylocoque.

Utilisée largement en médecine vétérinaire chez tous les animaux, l'uroformine a été préconisée chez le cheval dans la maladie de BORNA à la dose de 4 g dans 20 cm³ d'eau.

D'autre part, on sait que la formine associée aux arsénicaux diminuerait non seulement la toxicité de ces derniers mais leur permettrait aussi de franchir la barrière méningée.

Nous n'insisterons pas sur ces données classiques, de même que nous rappellerons seulement pour mémoire que l'association de ce médicament avec le sérum antitoxique permet d'obtenir de meilleurs résultats dans le traitement du tétanos.

L' γ -méthyl-thio-éther de l'acide α - amino butyrique ou méthionine, isolé par MUELLER en partant de l'hydrolyse de la caséine, est une poudre blanche soluble dans l'eau. Par contre, alors que l'alcool butylique la dissout facilement, l'alcool éthylique la solubilise avec peine et l'éther ne la dissout pas du tout.

C'est un amino-acide de formule brute :



Indispensable à l'entretien des animaux ainsi qu'à leur croissance, la méthionine élabore la choline et la créatine.

Elle empêche, chez les animaux subissant un régime pauvre en protides et riche en lipides, la dégénérescence graisseuse du foie.

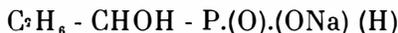
A cet effet lipotrope s'ajoute une action stimulante sur l'érythropoïèse au cours des anémies.

Son rôle antitoxique est, par ailleurs, bien connu.

En injection intraveineuse à 3 %, le chien supporte sans ennui des doses atteignant 0 g 10 par kilog.

Mais les résultats cliniques paraissent être meilleurs lorsqu'on se contente d'une quantité dix fois plus faible diluée au 1/100^e.

L' α -oxybenzylphosphinate de sodium, spécialisé en médecine humaine sous le nom de Phosélite (1), répond à la formule ci-dessous :



Il possède une action spécifique sur le métabolisme des hydrates de carbone. En favorisant la formation du glycogène, il permet une meilleure assimilation des aliments.

PHARMACOLOGIE

Si l'on se rapporte à la formule, on s'aperçoit que l'atome de Phosphore pentavalent se trouve sous un degré d'oxydation incomplet conférant à la molécule une action réductrice.

(1) Licence Siegfried, Suisse, spécialisé par les laboratoires S.I.T.S.A.

C'est ce qui permet à ce corps de jouer ce rôle de transporteur d'hydrogène à la manière des catalyseurs, des vitamines et des ferments.

Ce pouvoir oxydo-réducteur peut être mis en évidence *in vitro*, notamment si l'on étudie, par exemple, l'influence du produit sur une solution ammoniac-argentique.

In vivo il suffit d'injecter à un animal d'expérience du nitrite de soude pour provoquer la formation d'une certaine quantité de méthémo-globine. On s'aperçoit alors qu'en injectant à l'animal, par voie veineuse, 0 g 01 par kilogramme d'oxybenzyl-phosphinate de soude, on accélère très sensiblement la régression de la méthémo-globine.

L'étude pharmacologique s'est basée sur une expérience pratiquée sur le diaphragme du rat pour prouver l'action favorisante du médicament sur le métabolisme des hydrates de carbone.

Le muscle est maintenu en survie dans une solution de Ringer glucosée à 37°.

L'addition d'insuline augmente le processus d'accroissement du glycogène et l'on obtient le même résultat si, au lieu d'insuline, on ajoute l'oxybenzylphosphinate de soude.

Le chauffage à 60° du diaphragme arrêtant l'activité enzymatique stoppe, en même temps, l'action du produit.

La preuve est ainsi donnée que ce dernier agit par phénomène complexe, c'est-à-dire par réaction directe combinée avec les enzymes des tissus vivants.

Un essai du même ordre a été fait sur le cœur isolé de la grenouille.

En présence d'acide adénosine-triphosphorique, une addition de glucose à la solution de Ringer immergeant le cœur, maintenu ainsi en survie, détermine une augmentation de l'amplitude des contractions mise en évidence par l'enregistrement au kymographe.

Cette action se trouve accrue par l'addition du dérivé phosphorique, objet de notre travail.

D'autre part, l'injection à des petits animaux de Laboratoire de désoxyéphédrine provoque une agitation au cours de laquelle les réserves d'hydrate de carbone sont consommées au point que la glycémie s'abaisse par déperdition du glycogène hépatique et musculaire.

L'injection de la combinaison phosphorée, non seulement freine l'abaissement de la glycémie, mais augmente le taux du glucose dans le sang en créant une synthèse nouvelle du glycogène.

Les animaux-témoins n'ayant pas reçu cette dernière injection conservent un taux de glucose sanguin très bas.

Certains auteurs, tels que BUCHER, ont mis en évidence l'action de l'élément phosphoré qui nous intéresse sur les érythrocytes dont le rôle ne consiste pas à transformer le glucose en glycogène par assimilation, mais d'en faire de l'acide lactique par dégradation, selon les cycles connus de EMBDEN et PASTEUR MEYERHOF.

BUCHER et BRUNS ont, en effet, constaté, sur des hématies humaines, une augmentation de la vitesse de formation de l'acide lactique sous l'action du médicament phosphoré, à partir des esters-hexoses-phosphoriques. Ces effets sont analogues à ceux, déjà connus, de l'acide adénylique.

Comme avec ce dernier, il n'y a aucune modification par contre, vis-à-vis de l'acide lactique, formé à partir du fumarate de sodium. Cela prouve que la médication ne peut déterminer le processus de dégradation qu'en présence d'un substrat phosphorilé au préalable.

Enfin, FEINEN a montré, dernièrement, que le nouveau corps phosphoré en question accroît la résistance des érythrocytes à l'hémolyse provoquée.

TOXICITÉ

Tenant compte des expériences faites au Laboratoire, nous avons pu injecter chez le chien des doses 20 fois supérieures à la dose thérapeutique, pendant 1 mois, sans provoquer aucun trouble.

A la dose de 0,050 de produit actif par kilog, chez le lapin, soit 50 fois la posologie normale, une intoxication chronique a été essayée, par injection sous-cutanée quotidienne, pendant 20 jours consécutifs.

Après sacrifice, à l'autopsie, ces animaux, qui avaient tous augmenté de poids, présentaient des formules sanguines normales. Aucune modification n'était apparue quant aux constantes physiques de leur sang, de même qu'aucune altération organique macroscopique ne pouvait être décelée. L'étude histologique confirma ces observations expérimentales.

INDICATIONS

Les études physiologiques qui précèdent ont montré quel rôle cette forme spéciale de phosphore peut jouer dans l'assimilation.

Aussi n'est-il pas étonnant que l'on obtienne des résultats satisfaisants par son emploi, dans certains états allant de la cachexie aux troubles seulement dépressifs.

ELABORATION D'UNE FORMULE DÉFINITIVE

Oxy-benzyl-phosphinate de soude.....	0 g 10
Méthionine	0 g 10
Uroformine.....	0 g 60
Eau distillée pour.....	10 cm ³

Au cours des traitements pratiqués sur des chiens hospitalisés, nous sommes arrivés à ce mélange qui représente, semble-t-il, une véritable synergie médicamenteuse.

Très bien supportée par les malades à la dose d'un centimètre cube par kilog pour les chiens et les chats, cette solution peut être injectée aussi bien par voie sous-cutanée que dans la veine.

Cette quantité peut être doublée et même triplée sans inconvénient.

C'est ainsi qu'un chat peut recevoir 5 cm³ sans manifester aucun trouble.

De même, un chien de 20 kg peut facilement recevoir 30 cm³ du mélange, dans la veine, sans être incommodé.

Nous avons retenu, cependant, comme posologie de base 1 cm³ par kilog pour le chien et 2 cm³ par kilog pour le chat.

Il semble, en effet, que le chat soit, vis-à-vis de ce médicament, deux fois plus tolérant que le chien.

INDICATIONS

Celles-ci sont multiples.

On peut aussi bien, en effet, traiter l'hépatisme proprement dit que les infections microbiennes ou virulentes.

L'association médicamenteuse des trois produits possède à la fois une action antiseptique, antitoxique et tonique.

L'hexaméthylène tétramine, chacun le sait, combat efficacement les infections hépato-urinaires et générales.

La méthionine, acide aminé soufré, se révèle le protecteur de la cellule hépatique à laquelle elle conserve son intégrité au cours des grandes infections. Elle combat aussi l'anémie, les états de dénutrition et semblerait compléter l'action des piroplasmocides.

L'oxybenzyl-phosphinate de soude, enfin, par son élément phosphoré, représente un fortifiant analeptique, un tonifiant de la cellule nerveuse dont l'action n'est jamais suivie de période dépressive.

Chez le chien, nous avons pu, grâce à cette préparation, obtenir d'excellents résultats dans le traitement des complications de la maladie de CARRÉ, dans les gastro-entérites infectieuses, dans les ictères.

Chez le chat, chaque fois qu'il s'agit de combattre un état adynamique accompagnant des troubles hépato-digestifs non influencés par les antibiotiques, on peut espérer obtenir une amélioration rapide, quelquefois avec une seule injection intraveineuse.

RÉSULTATS

Nous vous épargnerons l'énumération des nombreuses observations qui nous ont permis d'élaborer cette communication.

Après avoir passé en revue nos notes, nous pouvons les résumer de la façon suivante :

CHIEN. — *Maladie de Carré.*

La formule dont nous vous entretenons aujourd'hui permet de diminuer de 50 % les complications nerveuses mortelles.

D'autre part, à une époque où diverses névroses et différentes infections se présentent sous une symptomatologie identique rendant le diagnostic différentiel clinique quasi-impossible, nous avons pu constater des réactions favorables quelle que soit l'étiologie de ces affections.

C'est ainsi que, notamment, dans les *leptospiroses*, les *spirochètoses ictéro-hémorragiques*, les *gastro-entérites infectieuses*, nous avons amélioré les réactions individuelles en pratiquant simultanément les injections antibiotiques intramusculaires et la médication intraveineuse dont il est question dans ce travail.

Nous ne citerons, à cette occasion, qu'un cas représentant, pour nous, le cas type observé une vingtaine de fois au cours de l'année 1956.

CANICHE, 6 ans. — *Ictère infectieux.*

T. 40°4	le 1 ^{er}	jour :	Pénicilline	Didromycine			
40°6	le 2 ^e	—	2 ^e	—	—		
40°5	le 3 ^e	—	1 ^{re}	Terramycine	i.v.		
40°5	le 4 ^e	—	2 ^e	—	—		
40°6	le 5 ^e	—	Terramycine	per os	+ 1 ^{re}	i.v. du mélange	P.M.U.
40°1	le 6 ^e	—	—	—	+ 2 ^e	i.v.	—
39°8	le 7 ^e	—	—	—	+ 3 ^e	i.v.	—
39°5	le 8 ^e	—	—	—	+ 4 ^e	i.v.	—
39°2	le 9 ^e	—	—	—	+ 5 ^e	i.v.	—
38°7	le 10 ^e	—	—	—	+ 6 ^e	i.v.	—
38°5	le 11 ^e	—	—	—	+ 7 ^e	i.v.	—

Ensuite, l'animal, ayant été nourri exclusivement avec du yaourt sucré et du jus de citron, n'a reçu que de la méthionine et de la formine « per os ».

L'ictère a totalement disparu après un mois de traitement, sans séquelles.

Une seule intraveineuse de P.M.U. a été faite par semaine après le rétablissement de la température normale.

Pour la maladie de Carré, si nous comparons seulement 10 cas choisis parmi les plus graves, c'est-à-dire des chiens déjà malades depuis plus de 15 jours ne pouvant plus bénéficier d'un traitement sérothérapique à la même période de l'année, celle pendant laquelle on note habituellement le plus de mortalité, on observe bien que le traitement au P.M.U. réduit de 50 % la mortalité.

En effet, en novembre 1954, sur 10 cas graves, nous avons enregistré 6 morts, alors que nous n'utilisons pas le P.M.U.

A la même époque, en 1955, nous n'avons eu à déplorer que 4 morts sur 10 chiens très gravement atteints, et seulement 2 au mois de novembre 1956.

En résumé, cette préparation, dont nous avons surtout exposé les propriétés chez le chien, en réduisant à l'extrême l'énumération de nos observations cliniques pour rester brefs, pourrait être essayée, semble-t-il, sur les grosses espèces. Malgré la légère réaction locale observée, l'injection peut aussi être faite en sous-cutanée ou en intra-veineuse.

BIBLIOGRAPHIE

1° UROFORMINE.

CALISTE. — *Diagn. techn. labo.*, t. 2, p. 219, 1931. *J.P.C.*, t. 15, p. 259, 1924.

CHEINISSE. — *Pr. méd.*, p. 809, 1924. *B.S.P.*, t. 32, p. 125, 1925.

DUTHOIT. — *Soc. Biol.*, t. 89, p. 56, 1923. *B.S.P.*, t. 31, p. 316, 1924.

- LECCIA. — *U.P.T.*, 68, p. 42, 1927.
 A. LEGRAND et D. SANTENOISE. — *Soc. biol.*, t. 97, p. 1481, 1927.
 A. MACHADO. — *Soc. biol.*, t. 98, p. 1775, 1928.
 MILLER. — *U.P.T.*, 53, p. 180, 1912.
 L. OUVRY. — *Bull. Ac. méd.*, t. 106, p. 507, 1931.
 PATEIN. — *J. P. C.*, t. 22, p. 190, 1920.
 R. RUICKOLOTT. — *B. S P.*, t. 36, p. 270, 1929.
 SALKOWSKY. — *J. P. C.*, t. 18, p. 308, 1918.

2° MÉTHIONINE.

- H. BAERNSTEIN. — *Jl biol. chem.*, t. 115, p. 25, 1936.
 T. E. MC CARTHY et M. X. SULLIVAN. — *Jl biol. chem.*, t. 141, p. 871, 1941.
 A. GAJDOS et A. ERKELETAYAN. — *Soc. biol.*, 1945.
 GLYNN, HIMSWORTH et NEUBERGER. — *Brit. j. exp. path.*, t. 26, p. 126, 1945.
 P. GONNARD. — *Ann. pharm. fr.*, t. 5, p. 318, 1947.
 J. KOLB et G. TOENNIS. — *Jl biol. chem.*, t. 131, p. 401, 1939.
 C. LEFEVRE et M. RANGIER. — *J. P. C.*, t. 4, p. 15, 1935.
 POLONOWSKI et GAJDOS. — *Exp. bioch. méd.*, 8^e série, p. 109, 1948.

3° OXYBENZYLPHOSPHINATE DE SODIUM.

- BLUM. — *Helv. Philog. Acta*, 4, 65, 1946.
 F. BRUNS et K. BUCHER. — *Arch., f. Exp. Pathol. und pharmakol.*, 216, 367, 374, 1952.
 FEINEN. — *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.*, 273, 311, 313, 1933.
 GECKE. — *C. A. Méd. Klinik.*, 46, 75, 1951.
 W. E. KELLER. — *Praxis*, 30, 331, 1941.
 K. HOHL. — *Praxis*, 25, 568, 1949.
 P. MOSER. — *Münchener méd. Wschr.*, 93, 372, 1951. *Méd. welt.*, 20, 91, 1951.
 A. NIEMER. — *Journées Médicales allemandes*, Lindau, sept. 1953.
 E. SCHIFFERLI. — *Praxis*, 29, 509, 1944.
 SPICER. S. HANNA. — *C. H. and Clarck, A. M., J. of Biol. Chem.*, 177, 217, 1949.
 STEIL. — *S. Schw. Méd. Wschr.*, 73, 99, 1943.
 FR. K. WILDHAGEN. — *Med. Klin.*, n° 3, janv. 1952.