

COMMUNICATIONS

Pénicillines retard et posologie

par V. ROBIN, H. VELU et R. LAHURE

Du fait peut-être de l'absence de toxicité de la pénicilline, il semble que la notion de posologie a été perdue de vue ; l'enfant reçoit bien souvent des doses qui ont été fixées pour l'adulte de poids moyen, sans qu'on tienne compte de l'importance pourtant non discutable de la dose optimum en thérapeutique. Une telle pratique est-elle rationnelle ? On peut se le demander.

L'étude de la pénicillinémie chez nos espèces domestiques est peut-être susceptible de nous fournir quelques renseignements à ce sujet. Les recherches actuelles sur la pénicillinothérapie sont orientées vers l'obtention de formes retard qui, en prolongeant la résorption ou l'élimination, assurent une longue persistance de la concentration thérapeutique minimum.

Aussi, avons-nous expérimenté chez le chien ou le cheval cinq de ces formes thérapeutiques ;

- 1° le pénicillinate de potassium ou de calcium dans le phénoxy-éthanol,
- 2° le pénicillinate de procaïne en suspension huileuse,
- 3° le pénicillinate de procaïne en suspension huileuse avec monostéarate d'aluminium,
- 4° le pénicillinate de quinine en suspension huileuse,
- 5° le pénicillinate de quinine en suspension aqueuse.

Nous ne rapporterons ici que les conclusions générales de ces divers essais ; l'exposé détaillé trouvera sa place dans la thèse de l'un de nous.

Les titrages ont été faits selon la méthode de SUREAU modifiée (1).

(1) H. VELU et M^{lle} D. CHABANAS. — *Annales Inst. Past.*, 1948, **75**, 189.

Nous avons recherché :

- a) pour toutes les formes la pénicillinémie initiale ;
- b) pour certaines d'entre elles, la pénicillinémie d'accumulation, telles que nous les avons définies antérieurement (2).

Pour plus de sûreté, nous avons comparé nos courbes moyennes de pénicillinémie chez l'homme pour le Pénicillinate de procaïne avec celles de E.-W. THOMAS et collab. (3), obtenues comme les nôtres avec une macrométhode de titrage. Elles sont tout à fait comparables.

I. — RÉSULTATS CHEZ LE CHIEN

1° Pénicillinate de potasse en phénoxyéthanol (court terme).

(Concentration sanguine moyenne)

Espèce	U/kg.	1 h.	4 h.	8 h.	12 h.
Chien	5.000	5.80	0.61	0.17	0
	10.000	6.27	1.50	0.18	0
Homme	5.000	2.50	0.97	0.17	0.05
	8.000		1.38	0.43	0.096

Notons de suite que la résorption et l'élimination s'effectuent sur des rythmes tout à fait différents chez l'homme et chez le chien : élimination plus lente chez le premier puisque la concentration moyenne est encore à la douzième heure de 0,05 U/cm³ avec 5.000 U/kg. ; résorption plus rapide chez le second qui montre des pointes initiales très élevées mais un retard qui n'atteint pas 12 heures.

Comme toutes les formes-retard à court terme, cette forme qui exige 3 injections par 24 heures ne nous semble pas indiquée en médecine vétérinaire, même à la dose de 10.000 U/kg.

2° Pénicillinate de procaïne en suspension huileuse

Forme magistrale du type de celles obtenues sans précautions convenables, sans essais préalables, sans contrôle sérieux, contre lesquelles R. MARTIN, B. SUREAU et leurs collaborateurs (4) ont mis en garde les médecins ; cette préparation doit être considérée

(2) H. VELU et collab. — *Bull. Acad. Méd.*, 1948, **132**, 578.

(3) E. W. THOMAS et collab. — *J. A. M. A.*, 1948, **137**, 1517.

(4) R. MARTIN, B. SUREAU et collab. — *Semaine des Hôpitaux*, Paris, 1949, **25**, 961.

comme une forme retard à court terme de 12 heures seulement avec 10.000 U/kg., sur la base d'une concentration moyenne de 0,03 U/cm³.

Espèce	U/kg.	1 h.	4 h.	8 h.	12 h.	24 h.	36 h.
Chien	5.000	1.36	0.78	0	0	0	0
	10.000	2.60	0.90	0.80	0.04	0.016	0

Il nous semble utile, pour préciser les idées, de revenir ici sur la façon d'exprimer le retard :

a) La durée du retard peut s'appliquer au nombre d'heures qui s'écoulent entre l'injection et le moment où un seul des sujets soumis aux essais présente la concentration minimum thérapeutique de 0,03 U/cm³ par exemple ; elle implique donc un coefficient de sécurité de 100 %.

b) Elle peut aussi se définir par une durée dont la limite est fixée par le moment où la concentration sanguine moyenne de tous les sujets observés est descendue à 0,03 U/cm³ ; elle ne tient plus compte du coefficient de sécurité qui est fatalement inférieur à 100 %.

c) Elle pourrait même traduire le laps de temps pendant lequel la pénicilline existe encore en quantités mesurables dans le sang.

Chaque fois que l'on parle d'un retard, il importe donc de le définir :

Retard pour une concentration de x U/cm³ avec coefficient de sécurité de 100 %.

Retard pour une concentration finale moyenne de x U/cm³.

Retard pour des taux sanguins mesurables.

3° Pénicillinate de procaine en suspension huileuse avec monostéarate d'aluminium (long terme)

Espèce	U/kg.	1 h.	4 h.	8 h.	12 h.	24 h.	36 h.	48 h.
Chien	5.000	1.45	0.63	0.29	0.14	0.106	0.046	0.011
	10.000	0.97	0.34	0.28	0.14	0.09	0.024	0.011
Homme	5.000	0.25	0.31	0.26	0.21	0.12	0.09	0.06
	8.000	0.42	0.19	0.24	0.20	0.14	0.09	0.09

Ici encore, il convient de souligner le rythme différent de résorption et d'élimination chez l'homme et chez le chien. Notons également que les différences entre les concentrations sanguines moyennes consécutives à 5.000 et 10.000 U/kg. chez le chien, sont

loin d'être proportionnelles aux doses. Ces différences, non significatives, tiennent aux très grandes variations individuelles qui s'observent couramment chez le chien, ainsi qu'au trop petit nombre de sujets suivis qui ne nous a pas permis de déterminer le coefficient de sécurité sur lequel nous avons attiré l'attention dans une précédente communication (1).

4° *Pénicillinate de quinine en suspension huileuse* (long terme)

Espèce	U/kg.	1 h.	4 h.	8 h.	12 h.	24 h.	36 h.	48 h.
Chien	5.000	1.00	0.64	0.40	0.148	0.066	0.029	0.016
	10.000	1.05	0.81	0.40	0.19	0.06	0.03	0.03
Homme	5.000	0.42	0.31	0.236	0.159	0.098	0.06	0.05
	8.000	0.29	0.33	0.32	0.24	0.14	0.08	0.07

Le retard moyen est de 36 heures avec 5.000 U/kg. comme avec la forme précédente et de 48 heures avec 10.000 U/kg. La pointe initiale est suffisamment accusée pour assurer une action bactéricide, sans gaspillage du produit, et l'élimination suffisamment lente pour permettre d'espacer les injections de 24 à 48 heures, suivant la dose.

5° *Pénicillinate de quinine en suspension aqueuse* (long terme)

Espèce	U/kg.	1 h.	4 h.	8 h.	12 h.	24 h.	36 h.	48 h.
Chien	5.000	1.05	0.88	0.54	0.11	0.048	0	0
	10.000	2.28	1.16	0.36	0.27	0.043	0.016	0.016
Homme	5.000	0.57	0.63	0.25	0.18	0.09	0.036	0.03
	8.000	1.22	1.22	1.02	0.50	0.21	0.166	0.099

Ici encore la différence entre l'homme et le chien est caractéristique et plus accusée qu'avec la suspension huileuse. L'élimination totale de la pénicilline en 36 heures après 5.000 U/kg. nous a incités à rechercher sur une série de 3 chiens si cette dose entraînait une accumulation. Non seulement ces sujets n'ont pas accumulé, mais encore l'un d'entre eux a éliminé totalement sa pénicilline en 24 heures, soulignant ainsi l'irrégularité considérable de l'élimination chez le chien.

Comme le laissait prévoir la première série, la dose de 5.000 U/kg. est insuffisante chez le chien. Il faut aller jusqu'à 10.000 U/kg. pour avoir un bon retard moyen de 24 heures.

(1) H. VELU. — *Bull. Acad. Vét.* Séance du 4 juillet 1949.

II. — RÉSULTATS CHEZ LE CHEVAL

Au cours de nos recherches, la détermination du retard chez des chevaux soumis régulièrement à la saignée, nous est apparue très délicate ; sur quinze sérums, un seul était inactif avant l'injection de pénicilline ; les autres titraient entre 0,016 et 0,055 Unité bactériostatique. Après 6 jours d'étuve, 6 d'entre eux ne s'étaient pas détitrés. Or, les concentrations sanguines à la limite du retard sont de l'ordre de 0,03 U/cm³.

Le titrage de l'activité bactériostatique du sérum avant la première injection s'impose donc : elle ne garantit pas contre des variations spontanées de cette activité au cours du traitement.

D'autre part, une partie de la pénicilline est bloquée par le sérum, en proportions variables d'ailleurs, comme l'un de nous l'a démontré (1).

Enfin, le sérum lui-même peut agir comme élément nutritif, favoriser la croissance du staphylocoque, et combattre ainsi l'action de la pénicilline dans la réaction, d'où la nécessité de faire intervenir un facteur de correction dans chaque titrage.

Les quelques déterminations que nous avons faites nous permettent d'affirmer que la dose de 2.000 U/kg. de pénicillinate de quinine en suspension huileuse ou aqueuse doit être considérée comme un minimum pour l'obtention d'un retard initial de 24 heures. C'est d'ailleurs la posologie admise en Amérique avec les formes retard à base de pénicillinates insolubles (2).

CONCLUSIONS

De nos diverses observations, il résulte que :

1° L'injection de pénicillines retard provoque chez le chien des clochers initiaux très accusés, beaucoup plus intenses que chez l'homme à dose/kilog. égale ; chez le cheval ces pointes n'ont pas été observées ; pour des raisons économiques les doses/kilog. utilisées ne peuvent être très élevées.

2° Comme WILSON W.-M. et collab. (3) l'ont constaté chez l'enfant et H. EAGLE et collab. (4) chez la souris et le lapin, l'élimination de la pénicilline chez le chien, est extrêmement plus rapide que chez l'homme alors qu'elle est plus lente chez le cheval : d'où la

(1) H. VELU et Mlle D. CHABANAS. — *Annales Inst. Past.*, 1947, **73**, 1173.

(2) *Federal Register U. S. A.*, 18 janvier 1949, p. 239.

(3) W. M. WILSON, J. W. FAROUHAR et I. C. LEWIS. — *Lancet*, 1949, **256**, 866.

(4) H. EAGLE, R. F. FLEISCHMAN et A. R. MUSSELMAN. — *J. Bact.*, 1949, **57**, 119.

nécessité de porter la dose type à 10.000 U/kg. chez le chien et la possibilité de la réduire à 2.000 U/kg. chez le cheval.

3° Des variations considérables de la concentration sanguine à une heure donnée existent chez le chien ; elles empêchent, comme l'ont observé chez l'enfant ADAMS F.-M., FISCHER E.-G. (1) d'établir des courbes moyennes significatives, et de prévoir le retard de façon certaine.

4° Comme WILSON W.-M. et collab. (2) l'ont déjà précisé chez l'enfant, l'augmentation des doses chez le chien, prolonge le retard sans intensifier sensiblement les concentrations sanguines à la pointe.

5° Il existe chez le chien, entre les différentes formes utilisées et pour la même posologie/kilog., des écarts beaucoup plus accusés que chez l'homme, qui font du chien un très bon animal d'expérience pour la comparaison des diverses formes.

6° Les causes de ces variations de la pénicillinémie chez l'enfant et le chien, que l'on ne retrouve pas au même degré chez l'homme, peuvent s'expliquer par diverses raisons :

a) le petit volume de la masse d'injection chez les petites espèces ; il diminue proportionnellement aux cubes alors que la surface décroît en fonction des carrés et offre ainsi une surface de résorption relativement plus grande ;

b) la circulation plus rapide chez le chien, comparable à celle de l'enfant.

c) l'influence de l'immobilisation invoquée déjà chez l'enfant par J. EMERY et collab. (3). Le degré d'activité musculaire influe sur le taux d'absorption et d'élimination. Ainsi, la pénicilline injectée tard dans l'après-midi, au moment du sommeil, donne un retard plus considérable avec des concentrations plus élevées comme l'ont démontré H. A. TUCKER et H. EAGLE (4) chez l'adulte, F. ADAMS et E.-G. FISCHER chez l'enfant (5).

En résumé. — Le contrôle de la pénicillinémie peut fournir des indications précieuses pour la fixation de la posologie des diverses formes thérapeutiques qu'il appartient bien entendu à l'observation clinique de vérifier.

En principe, la posologie/kg. doit varier en fonction inverse du

(1) F. M. ADAMS et E. G. FISHER. — *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1948, 82, 373.

(2) W. M. WILSON, J. W. FARQUHAR et A. D. MUSSELMAN. — *Loc. cit.*

(3) J.-L. EMERY, S.-M. STEWART et D. G. N. STONE. — *Brit. Med. J.*, 1948, 14 mai, 845.

(4) H. A. TUCKER et H. EAGLE. — *Amer. Jour. of Med.*, 1948, 4, 343.

(5) F. M. ADAMS et E. G. FISHER. — *Loc. cit.*

poids : alors que la dose type est de 5.000 U/kg. chez l'homme, elle doit être portée à 10.000 U/kg. chez le chien et peut être réduite à 2.000 U/kg. chez le cheval.

Le contrôle de la pénicillinémie nous a par ailleurs permis de constater les analogies qui existent entre l'enfant et le chien en ce qui concerne l'absorption, l'élimination, les variations considérables du retard et de la concentration sanguine, et l'intérêt du chien comme animal d'expérience pour la comparaison des diverses formes-retard de pénicilline.