

Recherches sur le moranylate de métamidium (9798 RP). 1. Note de présentation

par R. SAUVEL

Dans des travaux antérieurs, nous avons montré que le moranylate d'éthidium possède un pouvoir trypanopréventif très intéressant, mais qu'il est d'un emploi délicat puisqu'il provoque des réactions locales suffisamment importantes pour rebuter les propriétaires d'animaux.

Aussi, les Laboratoires SPECIA nous ayant proposé un produit voisin qui s'était révélé beaucoup moins toxique sur les rats de laboratoire, nous avons envisagé de le faire expérimenter sur des bovins à Farcha (République du Tchad) et à Bouar (République Centrafricaine).

Le *métamidium* (MB 4404 ou 8363 RP), décrit en 1958 par WRAGG et Coll., est composé par la conjugaison d'un dérivé de la phénanthridine et d'un groupement diazoïque analogue à celui que l'on retrouve dans le Bérénil. Du point de vue chimique, c'est un dérivé m. amidinophényl diazoaminé du 2-7 diamino 10 éthyl 9 phényl phénanthridinium.

Deux isomères, l'un pourpre, l'autre rouge, répondent à cette formule, et le métamidium est en fait un mélange des deux isomères.

Comme les autres trypanocides possédant une fonction basique, le métamidium forme avec le

moranyl un complexe pratiquement insoluble, le moranylate de métamidium (MB 4427 ou 9798 RP).

Dans un premier temps, nous avons fait étudier la toxicité du moranylate de métamidium au Laboratoire de Farcha, et les expérimentations sont exposées dans une note à part sous le nom de celui qui fut chargé de ce travail.

Le moranylate de métamidium s'étant révélé être un produit d'une toxicité très faible même à fortes doses et par voie intraveineuse, l'étude de son pouvoir trypanopréventif fut entreprise à Bouar et à Bewiti. Les travaux réalisés dans ces Centres sont exposés dans la note, présentée sous le nom du chef du Centre de recherches de Bouar.

Malheureusement, les résultats furent assez décevants car non seulement le moranylate de métamidium montra des propriétés préventives relativement faibles, mais encore la souche de *Trypanosoma congolense* de Bewiti se révéla très rapidement chimiorésistante vis-à-vis de ce corps ainsi que vis-à-vis d'autres trypanocides classiques.

*Institut d'élevage et de médecine vétérinaire
des pays tropicaux*

Recherches sur le moranylate de métamidium (9798 RP). 2. Toxicité

par J. BALIS

Le moranylate de métamidium se présente sous la forme d'une poudre de coloration rouge vineux et correspond aux mélanges des moranylates des bromures de 2 isomères. Sa solubilité est à peu près nulle dans tous les solvants utilisés, c'est-à-dire : eau, sérum physiologique et solvants organiques classiques.

Il existe une légère dissociation en sérum physiologique mais le taux de solubilité est inférieur à 0,00005 p. 100.

De ce fait aucune technique courante de dosage, même par fluorescence, n'est possible. A notre avis, la seule méthode suffisamment précise serait le marquage par radioéléments artificiels (tritium ou C_{14}).

L'objet du présent travail a été de déterminer les propriétés toxiques, aussi bien locales que générales du moranylate de métamidium.

I. — TOXICITÉ LOCALE

Ayant constaté lors d'une étude antérieure sur le moranylate d'éthidium que selon le lieu d'introduction et la forme présentée, les réactions locales étaient plus ou moins importantes, nous avons envisagé les propriétés toxiques du moranylate de métamidium en utilisant également des voies d'introduction et des présentations diverses (suspension aqueuse, suspension huileuse, implants).

A. — Dans une première expérience nous avons comparé les réactions provoquées par le moranylate de métamidium inoculé en sous-cutanée en suspensions aqueuse et huileuse.

Comme pour le moranylate d'éthidium, nous avons utilisé un bouvillon pesant 150 kg environ

qui a été traité en sous-cutanée, de chaque côté du thorax, de la façon suivante :

Côté droit : suspension huileuse de 9798 RP à 10 p. 100

0,25 ml	0,50 ml	1 ml	2 ml
soit			

25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
-------	-------	--------	--------

Côté gauche : suspension aqueuse de 9798 RP à 10 p. 100

0,25 ml	0,50 ml	1 ml	2 ml
soit			

25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
-------	-------	--------	--------

L'épaisseur des réactions a pu être mesurée correctement au pied à coulisse pendant 12 jours. Par la suite, le médicament s'étant réparti inégalement, il a été pratiquement impossible de prendre des mesures suffisamment correctes.

Les sommes des valeurs obtenues pour chaque dose, sont les suivantes :

dose	suspension huileuse	suspension aqueuse
—	—	—
25 mg	135	111
50 mg	248	196
100 mg	337	218
200 mg	396	273

On peut constater que la suspension huileuse, à toutes les doses, est plus irritante que la suspension aqueuse.

B. — Dans une seconde expérience, nous avons comparé l'action d'une suspension huileuse ordinaire avec une suspension huileuse homogénéisée*. Un bouvillon a été traité comme suit :

* Cette suspension homogénéisée a été préparée par M. PILET, chef de travaux agrégé de la chaire de maladies contagieuses de l'École vétérinaire d'Alfort.

Côté droit : 3 plages avec chacun 100 mg soit 1 ml de suspension huileuse ordinaire par plage.

Côté gauche : 3 plages avec chacune 100 mg soit 1 ml de suspension huileuse homogénéisée.

La somme des mensurations, prises régulièrement pendant 15 jours, est la suivante :

Côté droit : 1.747.

Côté gauche : 1.802.

Les deux types de suspension sont donc irritants au même degré. La suspension huileuse homogénéisée présente l'avantage d'une plus grande fluidité.

C. — Dans une troisième expérience, nous avons comparé l'action d'implants et de suspension huileuse de moranylolate de métamidium avec une suspension huileuse de moranylolate d'éthidium. L'animal a été traité de la façon suivante :

Côté droit :

Rangée supérieure : 3 plages avec chacune un implant de 100 mg.

Rangée inférieure : 3 plages avec chacune 1 ml soit 100 mg de moranylolate d'éthidium en suspension huileuse à 10 p. 100.

Côté gauche : 3 plages avec chacune 1 ml soit 100 mg de moranylolate de métamidium en suspension huileuse à 10 p. 100.

Les mensurations ont été effectuées pendant 38 jours ; en les totalisant nous trouvons :

Implants de moranylolate de métamidium : 1.458,

Suspension huileuse de moranylolate d'éthidium : 7.958,

Suspension huileuse de moranylolate de métamidium : 5.355.

Donc la forme « implant » est celle qui donne la réaction la moins importante ; d'autre part, le moranylolate de métamidium est nettement moins irritant que le moranylolate d'éthidium.

D. — Dans une quatrième expérience plus importante, nous avons essayé les différentes formes de moranylolate de métamidium en injection sous-cutanée au niveau du fanon ; nous avons en effet constaté, lors d'un travail précédent sur le moranylolate d'éthidium, qu'à cet endroit les réactions étaient de moins grande importance.

Au total 22 animaux ont été traités comme suit :

1^o Suspension huileuse à 10 p. 100.

— 2 animaux à 5 mg/kg,

— 1 animal à 10 mg/kg,

— 1 animal à 20 mg/kg.

Les valeurs chiffrées obtenues n'ont pas toujours été régulières, en raison de la variation de forme des réactions.

Le maximum est atteint entre le cinquième et le neuvième jour.

Pour 5 mg/kg, on peut considérer que le volume maximum oscille entre 150 et 200 cm³. Pour la même dose, la décroissance n'est pas aussi franche que celle obtenue avec le moranylolate d'éthidium.

Pour 10 et 20 mg/kg, nous obtenons des réactions comparables avec un clocher se situant également entre le cinquième et le neuvième jour.

Pour 10 mg/kg, le maximum a été de 470 cm³.

Pour 20 mg/kg, le maximum a été de 570 cm³.

L'un des animaux qui avait reçu 20 mg/kg, étant mort de heart-water 80 jours après le traitement, nous avons disséqué la région du lieu d'injection ; le moranylolate est réparti en une sorte de gros cordon brunâtre entouré par une épaisse capsule fibreuse et pénétré par des travées de même nature, délimitant de très nombreuses logettes, bien visibles à la loupe, contenant du moranylolate et dont l'ensemble rappelle l'aspect d'une éponge.

2^o Suspension aqueuse à 10 p. 100.

Les résultats portent ici sur 9 animaux :

3 à 5 mg/kg, 3 à 10 mg/kg, 3 à 20 mg/kg.

Les bouillons ont réagi d'une façon très différente à l'injection du médicament, sans toutefois que le volume de la réaction atteigne des valeurs trop élevées.

C'est ainsi par exemple que :

Pour 5 mg/kg les chiffres maxima obtenus oscillent entre 87 et 210 cm³.

Pour 10 mg/kg : entre 219 et 761 cm³.

Pour 20 mg/kg : entre 162 et 962 cm³.

Si nous faisons la somme des résultats relatifs aux 3 dosages, nous trouvons :

5 mg/kg n^o 24 : 2.604

n^o 34 : 1.013 somme : 5.962

n^o 54 : 2.345

10 mg/kg n° 123 : 8.202
 n° 43 : 3.443 somme : 14.626
 n° 38 : 2.981

20 mg/kg n° 234 : 11.306
 n° 128 : 2.147 somme : 16.366
 n° 135 : 2.913

Les derniers chiffres obtenus font apparaître un début de proportionnalité avec la dose, mais cette remarque n'a pas de valeur puisque nous constatons que pour 20 mg/kg par exemple, le total peut varier du simple au quintuple.

Nous pouvons conclure que, pour la suspension aqueuse, la réaction est toujours acceptable mais varie d'un animal à l'autre dans des limites assez larges.

Les n°s : 34,54,38 et 128 étant morts respectivement, 22,21,27 et 26 jours après le début du traitement, pour des causes indépendantes de ce dernier, nous avons prélevé le lieu d'injection dont l'aspect est le même que celui observé pour la suspension huileuse, mais le volume de tissu imprégné de médicament paraît légèrement moins important.

3° Implants au niveau du fanon.

Comme prévu, cette forme médicamenteuse donne des réactions minimales mais, peut-être plus encore que pour la suspension aqueuse, les valeurs trouvées ne sont pas proportionnelles aux doses. On peut expliquer ceci en admettant que dans certains cas, les implants se fragmentent plus ou moins au moment de l'introduction, si bien que la surface de contact est plus importante.

9 animaux ont été utilisés :

- 3 à 5 mg/kg (n° 14,165,164).
- 3 à 10 mg/kg (n° 7,168,132).
- 3 à 20 mg/kg (n° 22,134,166).

Pour 5 mg/kg nous trouvons comme somme des mensurations exprimées en millimètres :

n° 14 : 375
 n° 165 : 886
 n° 164 : non valable (mort 11 jours après le début du traitement).

Le maximum de volume oscille entre 71 et 16 cm³. Il est atteint entre 3 et 8 jours.

Pour 10 mg/kg nous trouvons :

n° 7 : 748.
 n° 168 : 1.077.
 n° 132 : 1.491.

Le maximum de volume oscille entre 104 et 69 cm³. Il est atteint comme précédemment, entre 3 et 8 jours.

Pour 20 mg/kg nous trouvons :

n° 22 : 1.350
 n° 134 : 504.
 n° 166 : 752.

Le maximum oscille entre 200 et 53 cm³. Il est atteint entre 3 et 8 jours.

Tous ces résultats ont été obtenus après une observation de 22 jours. Le tiers des animaux a été suivi pendant des temps variant entre 2 et 3 mois et les résultats n'ont pas été plus significatifs.

La formule « implant » est donc celle qui donne les réactions les plus minimales, presque inapparentes.

Le n° 164 étant mort (heart-water), nous avons disséqué la région du lieu d'implantation. Les implants n'ont pratiquement pas varié de volume après 11 jours et commencent à s'entourer d'une gaine fibreuse.

Cette observation a été répétée sur un animal de notre station de recherches de Riggil (Cameroun), qui avait été traité curativement avec succès. L'animal étant mort de heart-water 20 jours après le traitement, nous avons prélevé le lieu d'implantation et nous avons encore constaté l'aspect pratiquement intact des implants qui étaient déjà entourés d'une gaine fibreuse bien organisée.

II. — TOXICITÉ GÉNÉRALE

Cette étude a été faite sur 18 bouvillons dont 2 témoins. Ils ont été traités comme suit au niveau du fanon :

Suspension huileuse :

- 2 à 5 mg/kg
- 1 à 10 mg/kg
- 1 à 20 mg/kg

Suspension aqueuse :

- 1 à 5 mg/kg
- 1 à 10 mg/kg
- 1 à 20 mg/kg

Implants :

- 1 à 5 mg/kg
- 1 à 10 mg/kg
- 1 à 20 mg/kg

Injection intra-veineuse de suspension aqueuse :

- 2 à 5 mg/kg
- 2 à 10 mg/kg
- 2 à 20 mg/kg

D'une façon générale les animaux traités par voie veineuse ont bien supporté l'injection ; l'un deux qui avait reçu 20 mg/kg, soit au total 32 ml de suspension aqueuse, a présenté quelques troubles (angoisse, accélération de la respiration), d'ailleurs dissipés en quelques minutes.

Ceci était dû à une injection effectuée en une dizaine de secondes, c'est-à-dire beaucoup trop rapidement.

Tous ces animaux ont été régulièrement suivis sur les points suivants : température, formule sanguine, numération globulaire, taux de sédimentation, taux d'hémoglobine, poids.

TABLEAU 1

Modification de la température rectale des animaux traités avec le moranylolate de métamidium

		Animaux d'expérience	Témoins
avant traitement	matin	38°52	38°64
	soir	39°47	39°47
après traitement	matin	38°52	38°86
	soir	39°53	39°84

TABLEAU II - Variations de la température rectale des animaux traités avec le moranylolate de métamidium selon le mode d'administration

Forme et mode d'administration	Prise de température	Animaux d'expérience	Témoins	Ecart	Moyenne des écarts	Différence des moyennes des écarts	
Solution huileuse sous-cutanée	avant traitement	matin	38°7	38°69	0°01	0°005	0°22
		soir	39°52	39°52	0°		
	après traitement	matin	38°56	38°70	0°14	0°225	
		soir	39°24	39°61	0°37		
Solution aqueuse sous-cutanée	avant traitement	matin	38°35	38°63	0°28	0°17	0°33
		soir	39°41	39°47	0°06		
	après traitement	matin	38°44	39°07	0°63	0°50	
		soir	39°71	40°08	0°37		
Implants	avant traitement	matin	38°71	38°69	0°02	0°12	0°05
		soir	39°74	39°52	0°22		
	après traitement	matin	38°44	38°70	0°26	0°17	
		soir	39°54	39°62	0°08		
Solution aqueuse intra-veineuse	avant traitement	matin	38°52	38°63	0°11	0°07	0°22
		soir	38°41	39°45	0°04		
	après traitement	matin	38°57	38°89	0°32	0°29	
		soir	39°63	39°89	0°26		

A. — Température.

Nous avons d'abord fait une moyenne générale d'une part pour les animaux traités et d'autre part pour les témoins (tableau I).

L'écart avec les témoins est donc plus prononcé après traitement qu'avant. Cette observation nous conduit, pour chaque forme médicamenteuse, à détailler les résultats et à les mettre en évidence par des moyennes d'écarts (tableau II).

Il est donc significatif que le moranylolate de métamidium exerce une petite action sur la température. En effet, il semble que plus la quantité de médicament diffusée dans l'organisme augmente, plus la température baisse. Les implants qui constituent la forme la moins diffusible, donne la différence la plus faible.

B. — Formule sanguine.

Nous voyons (tableau III) qu'on ne peut pra-

tiquement noter aucune influence du médicament sur la formule leucocytaire ; l'augmentation du taux d'éosinophiles, seul fait saillant, se trouve également chez les témoins et indique des parasitoses apparues avec la saison des pluies.

C. — Numération globulaire.

Les moyennes obtenues pour chaque forme médicamenteuse ne nous ont pas permis de mettre en évidence une action quelconque du moranylolate de métamidium sur la quantité de globules blancs et rouges.

D. — Vitesse de sédimentation :

Les valeurs les plus significatives sont surtout celles relatives à 1 heure et 2 heures. Le tableau IV rassemble les résultats obtenus en faisant le rapport 1 heure/2 heures qui donne l'indice de vitesse de sédimentation.

TABLEAU III - Modifications de la formule leucocytaire des animaux traités avec le moranylolate de métamidium.

Leucocytes	Avant traitement		Après traitement	
	Animaux d'expérience	Témoins	Animaux d'expérience	Témoins
Neutrophiles	25	24	26	27
Eosinophiles	5	4	9	6
Basophiles	0	1	0	0
Lymphocytes	65	64	62	64
Monocytes	5	7	3	3

TABLEAU IV - Indice de vitesse de sédimentation des animaux traités avec le moranylolate de métamidium.

Forme d'administration	Avant traitement		Après traitement	
	Animaux d'expérience	Témoins	Animaux d'expérience	Témoins
Suspension huileuse	0,347	0,456	0,5	0,46
Suspension aqueuse	0,45	0,8	0,47	0,28
Implants	0,444	0,456	0,28	0,367
Intra-veineuse	0,413	0,467	0,502	0,412
Moyenne	0,434	0,524	0,436	0,38

Pour des formes médicamenteuses relativement vite absorbées, nous constatons que l'indice de vitesse de sédimentation varie peu à la suite du traitement ; par contre, chez les témoins (ceci se voit surtout sur la moyenne), l'indice diminue.

E. — Taux d'hémoglobine.

Il a été régulièrement mesuré par le « Tallquist » qui est une méthode facile mais peu précise. Nous n'avons pu mettre en évidence aucune action du moranylolate de métamidium.

F. — Poids.

Le moranylolate d'éthidium, injecté en intra-veineuse, provoquait une chute sensible et rapide du poids. Nous avons donc pensé que la toxicité du moranylolate de métamidium, si elle existait, pouvait également se manifester au mieux en utilisant cette voie d'administration.

Le tableau V nous donne, pendant deux mois de traitement, les poids moyens de chaque animal, la moyenne relative aux témoins, aux animaux traités et enfin le rapport : moyenne des traités, moyenne des témoins.

CONCLUSIONS

Au terme de ce travail, nous pouvons tirer brièvement les conclusions suivantes :

1° Toxicité locale :

a) *Suspensions huileuses* : réactions acceptables au niveau du fanon, plus importantes au niveau du thorax.

Leur volume est très variable selon l'animal et il n'a pas été possible de trouver une proportionnalité entre la dose et la réaction.

b) *Suspension aqueuse* : elle donne des réactions dont le volume est très variable bien que restant toujours dans des limites raisonnables quand l'injection est faite au niveau du fanon.

c) *Implants* : réactions très variables également, mais minimes. La tolérance du médicament sous cette forme est excellente. Donc toxicité locale faible.

2° Toxicité générale.

a) Température : légère action dans le sens d'une diminution.

b) Formule leucocytaire : aucune action.

TABLEAU V - Variations du poids des animaux traités avec le moranylolate de métamidium.

Date	Témoins		Animaux traités						Moyenne des poids		Rapport traités témoins
	n° 16	n° 9	n° 4	n° 12	n° 5	n° 33	n° 18	n° 6	Témoins	Traités	
15-7	145	149	121	130	147	121	139	131	147	131	0,89
31-7	162	156	135	137	164	133	152	140	159	143	0,90
15-8	164	160	133	141	166	139	158	149	162	147	0,91
31-8	169	159	136	147	170	148	160	145	164	151	0,92
15-9	168	156	133	149	172	153	162	147	162	152	0,94

Ce rapport doit rester constant si le médicament n'exerce aucune action toxique. Or, c'est à peu près ce que nous constatons. Ce dernier est même légèrement ascendant, ce qui indique un petit accroissement de poids des traités par rapport aux témoins. Ceci est donc plutôt en faveur du moranylolate de métamidium.

c) Numération globulaire : aucune action.

d) Vitesse de sédimentation : semble être stabilisée par le traitement.

e) Taux d'hémoglobine : aucune action décelable.

f) Poids : aucune action nette, même aux fortes doses.

Par voie intra-veineuse, le médicament doit être injecté lentement (en une minute environ) pour éviter les chocs et permettre sa répartition homogène dans le sang.

Le moranylate de métamidium est donc un médicament qui, dans les conditions de notre

expérimentation, n'a pas présenté de toxicité générale appréciable.

*Institut d'élevage et de médecine vétérinaire
des pays Tropicaux :*

*Laboratoire de recherches vétérinaires
de Farcha, Fort-Lamy (Tchad)*

SUMMARY

Toxicity of Metamidium Moranylate.

The toxic properties of Metamidium moranylate according to the manner and form of administration of the product, have been studied. The local toxicity is low, the local reactions being minimal when the drug is placed in the form of s/c implants and also of little importance when injected s/c in either aqueous or oily solutions. General toxicity is very low even when injected at a high dosage.

RESUMEN

Toxicidad del moranilato de metamidium.

Las propiedades tóxicas del moranilato de metamidium han sido estudiadas según el modo y la forma de administración del producto. La toxicidad local es escasa, las reacciones locales mínimas cuando el moranilato se coloca bajo la piel en comprimidos, poco importantes si se inyecta en solución oleosa o acuosa por la vía subcutánea. La toxicidad general es muy pequeña aunque se emplee la vía intravenosa y se administre una dosis elevada.

BIBLIOGRAPHIE

- BEAUDIMENT (R.) et ZOZOL (R.). — **Expérimentation clinique de l'effet tampon du moranyl sur la lomidine, en vue de son application à la prophylaxie de masse et éventuellement au traitement de la période lymphatico-sanguine.** *Bull. B. P. I. T. T.* 1952, 193/0.
- BEAUDIMENT (R.), CAUVIN (L.) et LEPROUX (P.). — **Accidents de lomidisation au Cameroun Français ; leur thérapeutique et leur prévention (expérimentation du 4891 RP).** *5^e Réunion Comité scient. intern. Rech. Trypano.* (I. S. C. T. R.), Prétoria, 1954, n° 16.
- BÉNAZET (F.). — **Essais de dosage du moranylate de métamidium (MB 4427, 9798 RP) dans le sang par une méthode biologique.** *Communication personnelle* 1959.
- BÉNAZET (F.). — **Dosage du moranylate de métamidium (MB 4427, 9798 RP) dans le sang et les viscères du rat.** *Communication personnelle* 1959.
- BÉNAZET (F.), COSAR (C.) et GUILLAUME. — **Métamidium (MB 4404 ou 8363 RP, bromhydrate de bromure) et moranylate de métamidium (MB 4427 ou 9798 RP).** *Communication personnelle* 1959.
- COSAR (C.), DUCROT (R.), GAILLOT (P.) et BAGET (J.). — **Etude du sel suramine pentamidine (4891 RP).** *C. R. Soc. Biol.*, 1954, 148 : 78-81.
- DESOWITZ (R. S.). — **Suramin complexes. II. Prophylactic activity against *Trypanosoma vivax* in cattle.** *Ann. Trop. Med. Par.*, 1957, 51 : 457-64.

- GUIMARAES (J. L.) et LOURIE (E. M.). — The inhibition of some pharmacological actions of pentamidine by suramin. *Brit. Pharm.* 1951, **6** : 514.
- LOURIE (E. M.). — Treatment of sleeping sickness in Sierra Leone. *Ann. Trop. Med. Par.* 1942, **36** : 113.
 Traitement combiné par la suramine (moranyl) et la pentamidine produisant une situation unique dans la thérapeutique et offrant des avantages éventuels pour la prophylaxie de la maladie du sommeil. *B. P. I. T. T.* 1951, 160/T.
- MAGIMEL (J.). Recherche sur le prothidium. Solubilité-toxicité-valeur préventive en conditions d'infestation naturelle en Oubangui-Chari. *Rev. Elev. Med. vét. Pays trop.*, 1958, **11** (2) : 147-52.
- SCHNEIDER (J.) et MONTEZIN (G.). — Etude de l'action trypanocide expérimentale (essais de chimioprophylaxie sur *T. brucei*, souche Pasteur) de la suramine, de la pentamidine et d'un sel de suramine-pentamidine (Note préliminaire). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47** : 249-252.
- SMITH et BROWN. — Chemoprophylaxis against bovine trypanosomiasis. *J. comp. Path. Therap.* 1960, **70** : 161.
- SMITH (I. M.). — Chemoprophylaxis against bovine trypanosomiasis. Duration of protection from Prothidium and Ethidium and RD 2902 suraminates, in an area of high tse-tse density. *J. comp. Path. Therap.* 1959, **69** : 105-15.
- STEPHEN (L. E.). — Suramin complexes-ethidium bromide complex : a large scale laboratory trial of its prophylactic activity in cattle. *Ann. Trop. Med. Par.* 1958, **52**, 417-26.
- STEPHEN (L. E.) et WILLIAMSON (J.). — Suramin complexes, ethidium complex : Attempts to overcome the injection site reaction in cattle. *Ann. trop. Med. Par.* 1958, **52** : 427-42.
- STEPHEN (L. E.). — The prophylactic and therapeutic activity of metamidium and its suramin salt against trypanosomiasis in cattle. *Vet. Rec.*, 1960, **72** : 80-84.
- WATSON (H. J. C.) et WILLIAMSON (J.). — Suramin complexes. Preliminary experiments on *Trypanosoma simiae* infection in pigs. *Ann. trop. Med. Par.* 1958, **52** : 72-81.
- WILLIAMSON (J.). — Suramin complexes, prophylactic activity against *Trypanosoma congolense* in small animals. *Ann. trop. Med. Par.* 1957, **51** : 440-56.
- WILLIAMSON (J.) et DESOWITZ (R. S.). — Prophylactic activity of suramin complexes in animal trypanosomiasis. *Nature*, 1956, **177** : 1074-5.
- WRAGG (W. R.), WASHBORN (K.), BROWN (K. N.) et HILL (J.). — Metamidium : a new trypanocidal drug. *Nature*, 1958, **182** : 1005.

Recherches sur le moranylate de métamidium (9798 RP). 3. Valeur trypanopréventive.

par P. FINELLE

Les recherches menées par J. BALIS, au Laboratoire de Farcha, ayant montré la faible toxicité du moranylate de métamidium (MB 4427 ou 9798 RP) et ses possibilités d'emploi par voie intraveineuse, nous nous sommes surtout attaché à déterminer la valeur trypanopréventive de ce nouveau médicament administré par cette voie d'injection.

I. — TECHNIQUE D'ÉTUDE

1° Le médicament :

Le moranylate de métamidium se présente comme une poudre rouge, pratiquement insoluble dans l'eau. Nous l'avons employé en suspension à 10 p. 100 dans l'eau distillée stérile, soit par voie intramusculaire, sur les faces latérales de l'encolure, soit par voie intraveineuse à la jugulaire, l'injection étant poussée très lentement en prenant la précaution de faire barboter plusieurs fois le produit.

2° Bétail d'expérience :

Les animaux d'expérience étaient des bouvillons zébus de race Bororo, âgés de 1 à 2 ans et pesant entre 100 et 200 kg. Ils provenaient de régions indemnes de trypanosomiase, de peste bovine et de péripneumonie et avaient été vaccinés contre le charbon symptomatique et la pasteurellose.

Par la suite, dans le but de confirmer les premiers résultats obtenus sur des bouvillons, et pour nous mettre dans les conditions de la pratique courante, nous avons utilisé un troupeau

d'élevage, formé de vaches Bororos de tous âges.

3° Conditions d'infestation :

Les animaux ont d'abord été maintenus à Bouar, en zone indemne de trypanosomiase, de manière à observer d'éventuelles réactions toxiques. Un mois après le traitement, ils ont été envoyés à la station de Bewiti où, dans des conditions rigoureusement naturelles, sont étudiées les propriétés préventives des nouveaux trypanocides.

Cette station est située à 60 km de Bouar, dans la vallée de la Nana, à une altitude d'environ 700 m. La végétation, de type guinéen préforestier, est formée de forêts denses humides, disloquées en massifs plus ou moins importants alternant avec des tâches de savanes arborées.

La station de Bewiti est située dans une de ces clairières d'une superficie d'une cinquantaine d'hectares. Les animaux vont pâturer dans les clairières voisines et sont donc obligés de traverser tous les jours des bandes de forêt où les glossines abondent.

Trois espèces y ont été rencontrées :

— *G. fuscipes fuscipes* Newstead 1910, est assez rare et rencontrée uniquement à proximité immédiate des rivières les plus importantes, en particulier de la Nana.

— *G. fusca congolensis* Newstead et Evans 1910 est l'espèce de beaucoup la plus fréquente : elle se rencontre surtout en forêt, mais lorsque le temps est humide on la trouve également dans les savanes où elle suit les troupeaux.

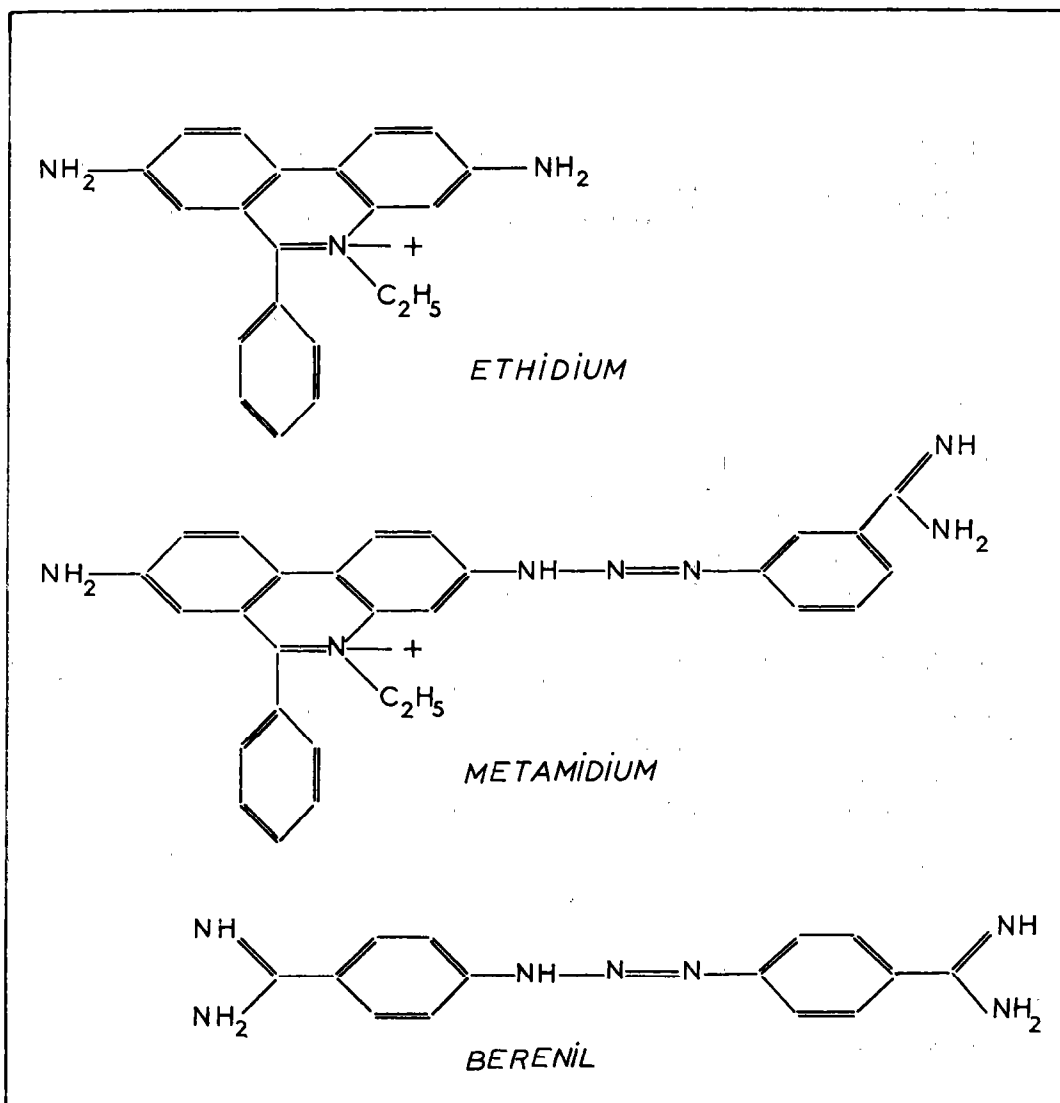
— *G. fuscipleuris* Austen 1909 a été trouvée associée à *G. fusca*.

Ces 2 espèces sont nettement plus nombreuses le matin et le soir.

* Le moranylate de métamidium (9798 RP) nous a été aimablement fourni par les Laboratoires SPÉCIA : nous les en remercions.

Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop. 1961, 14, n° 3.

Reçu pour publication : mai 1961.



Les *Tabanidae* sont également très nombreux et volent en permanence autour des troupeaux. Les espèces suivantes y ont été identifiées :

Hippocentrum versicolor Austen, 1908.
Haematopota ciliatipes Bequaert, 1930.
H. decora Walker, 1850.
Euancaia maculatissima Macquart, 1830.
Tabanus billingtoni Newstead, 1907.
T. marmorosus Surcouf, 1909.
T. pluto Walker, 1848.
T. xanthomelas Austen, 1912.
T. par Walker, 1854.
T. thoracinus Palissot de Beauvois, 1807.
T. congolensis Ricardo, 1908.

T. taeniola Palissot de Beauvois, 1807.
T. martini Surcouf, 1907.
Chrysops silacea Austen, 1907.
C. longicornis Macquart, 1838.

La présence de ces divers vecteurs rend les conditions naturelles très dures et les animaux témoins s'y infectent régulièrement entre 12 et 49 jours.

4^o Conditions d'alimentation :

Au début de l'expérience (janvier), période correspondant au milieu de la saison sèche, les conditions alimentaires étaient assez mauvaises,

mais dès les premières pluies (mars), les pâturages se sont nettement améliorés et sont devenus satisfaisants. Aucun complément alimentaire n'était distribué.

5° Contrôles :

Des gouttes épaisses sont faites deux fois par semaine sur l'ensemble du troupeau d'expérience et tous les jours sur les animaux suspects.

Des frottis sont faits uniquement sur les animaux trouvés positifs sur les gouttes épaisses, de manière à déterminer avec précision l'espèce de trypanosome.

L'état général de chaque animal est noté chaque semaine et tous les animaux sont pesés régulièrement.

II. — RÉSULTATS

A. — Toxicité.

67 bovins ont été traités à des doses variant entre 1,25 et 20 mg/kg, 12 par voie intramusculaire et 55 par voie intraveineuse (tableaux I et II).

1° Toxicité locale :

Les injections intraveineuses n'ont jamais provoqué de réactions locales. Celles provoquées par les injections intramusculaires ont toujours été minimales quelle que fût la dose injectée. Parfois, un léger œdème, persistant 2 ou 3 jours après le traitement, fut perceptible au niveau du point d'injection.

TABLEAU I — Valeur trypanopréventive du moranylolate de méfamidium. Expérience sur des bouvillons.

Injection	Dose mg/kg	N°	Jours de protection																	Moyenne		
			10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170			
Intra veineuse	1,25	4																				96
		30																				
	6																					
	12																					
	23																					
	21																					
2,5	17																					
	38																					
26																						
63																						
42																						
5	59																					
	47																					
49																						
3																						
62																						
18																						
10	22																					
	24																					
15																						
40																						
11																						
29																						
20	5																					
	51																					
54																						
41																						
32																						
53																						
5	28																					
	9																					
7																						
50																						
20																						
43																						
10	39																					
	48																					
52																						
60																						
25																						
19																						

C = *T. congolense*
V = *T. vivax*

TABLEAU II — Valeur trypanopréventive du moranyl-ate de métamidium. Expérience sur des vaches adultes.

Injection	Dose mg/kg	N°	Jours de protection															Moyenne			
			10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150		160	170	
Intra veineuse	5	106	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	10 6
		125	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		120	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		124	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		107	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		119	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		114	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		123	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		103	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		110	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		118	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		115	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		104	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		112	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		126	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		102	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		117	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		122	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		109	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
		113	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
121	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
105	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
116	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
108	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			

2° Toxicité générale :

Aucune toxicité générale n'a pu être notée quelle que fût la dose injectée ou la voie d'introduction. Tous les animaux traités ont d'ailleurs régulièrement augmenté de poids, tout au moins pendant la période de protection.

B. — Propriétés préventives.

1° Première expérience de trypanoprévention sur des bouvillons.

30 bouvillons répartis en 5 lots de 6 animaux ont été traités par voie intraveineuse à des doses de 1,25 mg/kg, 2,5, 5, 10 et 20 mg/kg. De plus, de manière à pouvoir comparer ces essais à ceux réalisés ailleurs, nous avons également traité par voie intramusculaire, 2 lots de 6 bouvillons, à des doses de 5 et 10 mg/kg.

Un lot de 6 bouvillons témoins était adjoint au troupeau d'expérience et ces animaux étaient renouvelés au fur et à mesure qu'ils s'infectaient (entre 12 et 49 jours suivant la saison).

Les résultats de cette première expérience sont résumés dans le tableau n° 1.

On peut en déduire que :

a) Quelle que soit la dose utilisée, les propriétés préventives du moranyl-ate de métamidium sont relativement faibles, de 96 à 148 jours en moyenne, suivant la dose utilisée.

Elles sont de toute manière bien inférieures à celles du prothidium (MAGIMEL) ou du moranyl-ate d'éthidium (SAUVEL et Coll.) utilisés dans des conditions identiques.

b) A l'intérieur de chaque groupe, la durée de la protection conférée par le moranyl-ate de métamidium est très inconstante et varie souvent du simple au double, suivant les individus.

c) Les différences entre les durées de protection des divers lots sont peu marquées et ne sont pas proportionnelles aux doses injectées.

Tout se passe comme si, du fait de sa très faible solubilité, une partie seulement du médicament était effectivement utilisée.

d) L'injection intramusculaire du moranyl-ate de métamidium confère une protection nettement plus longue que l'injection intraveineuse (145 jours au lieu de 130 pour la dose de 5 mg/kg, 148 jours au lieu de 122 pour la dose de 10 mg/kg).

e) La très grande majorité des bouvillons ont été infectés par *T. congolense* (3 *T. vivax* pour 38 *T. congolense*) alors que chez les témoins, on trouve un rapport inverse (3 *T. congolense* pour 25 *T. vivax*). Il semble donc que le moranyl-ate de métamidium soit nettement plus actif contre *T. vivax* que contre *T. congolense*.

Les résultats concernant les durées de protection que nous avons obtenues dans cette expérience, sont légèrement supérieurs à ceux signalés dans d'autres territoires.

La dose de 10 mg/kg, injectée par voie intramusculaire nous a en effet donné une protection moyenne de 148 jours avec des extrêmes de 120 et 175 jours, alors qu'en Afrique Orientale, SMITH et BROWN ont obtenu, avec un même traitement, des protections moyennes de 147 et 108 jours suivant la grosseur des particules du médicament et que STEPHEN, en Nigéria, a signalé des durées de protection de 105, 111 et 115 jours, soit une moyenne de 110 jours.

2° Essai sur des animaux adultes :

Parallèlement à l'essai précédent, réalisé sur des bouvillons, une deuxième série d'expérience fut réalisée sur un troupeau d'élevage, composé de 25 vaches zébus bororos, de tous âges, pesant entre 250 et 400 kg. Ces animaux ont été traités uniformément, par voie intraveineuse, à la dose de 5 mg/kg et placés au centre de Bewiti dans les mêmes conditions que les bouvillons de l'expérience précédente. Les résultats sont schématisés dans le tableau n° II.

On peut en déduire que :

a) La moyenne de la durée de protection a été de 106 jours, chiffre nettement inférieur à celui

obtenu chez les bouvillons traités dans les mêmes conditions (130 jours) lors de la première expérience.

b) Des variations individuelles considérables sont observées, les durées de protection se répartissant entre 34 et 152 jours.

c) Tous les animaux ont été trouvés infectés par *T. congolense*, ce qui confirme les résultats de l'expérience précédente. Un phénomène identique a d'ailleurs été signalé par STEPHEN et par SMITH et BROWN.

CONCLUSIONS

1° Le moranylato de métamidium ne présente pratiquement pas de toxicité, même à des doses aussi élevées que 20 mg/kg et il est utilisable sans inconvénient par la voie intraveineuse.

2° Quelle que soit la dose utilisée, les propriétés préventives du moranylato de métamidium sont relativement faibles, en moyenne une centaine de jours, et en tous cas sont nettement inférieures à celles du prothidium et du moranylato d'éthidium utilisés dans les mêmes conditions.

Institut d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux : Centre de Recherches sur les trypanosomiasés animales, Bouar (Rép. Centrafricaine).

SUMMARY

Trypanopreventive value of Metamidium suramin complex (MB 4427 or 9798 RP).

1° Metamidium suramin complex shows practically no toxicity, even at dose rates as high as 20 mg/kg, and it can be used intravenously without danger.

2° Whatever dose rate is used, the preventive properties of Metamidium suramin complex are relatively low, averaging approximately 100 days, and are in every case markedly inferior to those of Prothidium and of Ethidium suramin complex, used in the same circumstances.

RESUMEN

(Valor trypano-preventivo del moranylato de metamidium (MB 4427 o 9798 RP).

1° El moranylato de metamidium no presenta practicamente ninguna toxicidad, aún a dosis tan elevadas como 20 mg/kg y puede utilizarse sin inconveniente por via intravenosa.

2° A cualquier dosis que se emplee, las propiedades preventivas del moranylato de metamidium son relativamente debiles, cien días es del tiempo medio, y en todo caso son netamente inferiores a aquellas del prothidium y del moranylato de ethidium utilizados en las mismas condiciones.

BIBLIOGRAPHIE

1. FAIRCLOUGH R. — Preliminary observations of a new Phenanthridinium with chemotherapeutic activity against bovine trypanosomiasis. *I. S. C. T. R.* Bruxelles 1958, 41 : 51-4.
2. FINELLE P. — Les trypanosomoses bovines dans l'ouest de l'Oubangui-Chari. Essais de traitement par le bérénil. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.* 1957, 10 (3) : 231-47.
3. MAGINEL. — Recherches sur le prothidium. Solubilité, toxicité, valeur préventive en conditions naturelles en Oubangui-Chari. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.* 1958, 11 (2) : 147-52.
4. SAUVEL et collaborateurs. — Recherches sur le moranylate d'éthidium. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.* 1961 14 (2) : 165-90.
5. SMITH M. et BROWN K.N. — Chemoprophylaxis against bovine trypanosomiasis. II. Duration of protection afforded by preparation of Metamidium, Prothidium and Antrycide prosalt in an area of high tsetse density. *J. Comp. Path.* 1960, 70 (2) : 161-75.
6. STEPHEN L. E. — The prophylactic and therapeutic activity of Metamidium and its Suramin Salt against trypanosomiasis in cattle. *Vet. Rec.* 1960, 72 (5) : 80-4.
7. WRAGG W. R., WALHBOURN K., BROWN K. N. et HILL J. — Métamidium : a new trypanocidal drug. *Nature*, London, 1958, 182, (4641) : 1005-6.