

Recherches sur la toxicité et la valeur trypanopréventive du moranylate d'éthidium

IV. Toxicité. Propriétés préventives en conditions d'infestation naturelle en République Centrafricaine

par P. FINELLE

Le moranylate d'éthidium (7772 RP) est expérimenté au Centre de recherches expérimentales sur les trypanosomiasés animales de BOUAR (République Centrafricaine) depuis décembre 1956. Les études ont porté sur la toxicité locale et générale de ce produit tant par voies sous-cutanée et intramusculaire que par voie intraveineuse, et sur son pouvoir trypanopréventif en conditions naturelles.

Dans les essais que nous relatons dans cette note, le moranylate d'éthidium a toujours été utilisé en suspension à 10 p. 100 dans l'eau distillée stérile.

I. — TOXICITÉ LOCALE PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE ET INTRAMUSCULAIRE.

Nous avons procédé à un premier essai sur 2 moutons qui ont été traités à des doses de 5 mg/kg, l'un par voie sous-cutanée, l'autre par voie intramusculaire. Les réactions locales furent minimes, une légère enflure apparaissant au point d'injection. Cependant une escarre se produisit au bout de 27 jours chez le mouton traité par voie sous-cutanée.

Dans les autres expériences, le bétail d'expérience était constitué de bouvillons zébus, de race Bororo, pesant entre 100 et 250 kg. Les injections ont été pratiquées sur les faces latérales de l'encolure, soit par voie sous-cutanée, soit par voie intramusculaire.

Les réactions locales, observées chaque jour, le premier mois de l'expérience, une fois par

semaine les mois suivants, ont été notées d'après les conventions suivantes :

+	petite induration ne dépassant pas 5 cm de diamètre
++	nodule de 5 à 10 cm de diamètre
+++	réaction importante de 10 à 15 cm de diamètre
++++	forte réaction de 15 à 20 cm de diamètre
+++++	très forte réaction affectant toute la face latérale de l'encolure.

a) Injection sous-cutanée

5 bouvillons zébus ont été traités par cette voie à des doses de 5 et 10 mg/kg (tableau n° 1).

TABLEAU N° 1
Injection sous-cutanée

Dose en mg/kg	Bouvillon N°	Réaction après une semaine	Réaction après un mois	Réaction après deux mois
5	1	++++	+++	+++
	2	++	++	+++
10	3	++++	++++	abcès suivi d'escarre
	4	+++	+++	abcès suivi d'escarre
	5	+++	+++	abcès suivi d'escarre

Tous les animaux ont présenté, dans les jours suivant l'injection, un œdème important de la face latérale de l'encolure, atteignant parfois la

région parotidienne et descendant jusqu'au fanon.

Un mois après le traitement, on notait de grosses indurations atteignant 15 ou 20 cm de diamètre. Tous les animaux traités à la dose de 10 mg/kg firent des abcès, suivis d'escarre, un à deux mois après le traitement.

En conclusion, l'injection sous-cutanée du moranylolate d'éthidium provoque des réactions locales importantes, qui rendent ce mode d'injection inutilisable dans la pratique.

b) Injection intramusculaire

5 bouvillons zébus ont été traités par voie intramusculaire à des doses de 5, 7,5 et 10 mg/kg (tableau n° 2).

TABLEAU N° 2
Injection intramusculaire

Dose en mg/kg	Bouvillon N°	Réaction après une semaine	Réaction après six mois
5	6	+++	++
	7	+++	++
7,5	8	++	Mort après 112 jours
10	9	++++	Mort après 93 jours
	10	++	++

De cet essai on peut conclure que :

1° Les réactions locales provoquées par l'injection intramusculaire du moranylolate d'éthidium, quoique moins fortes que par voie sous-cutanée, sont encore très importantes.

2° Les réactions ne paraissent pas proportionnelles à la dose injectée : les animaux n° 8 et 10, traités à des doses de 7,5 et 10 mg/kg, ont présenté des réactions moins importantes que les animaux traités à 5 mg/kg.

3° L'injection intramusculaire du moranylolate d'éthidium n'a provoqué ni abcès, ni escarre. La lésion est formée d'une épaisse coque fibreuse à l'intérieur de laquelle on trouve un liquide rosé contenant les particules de médicament.

c) Injection intramusculaire avec fractionnement des doses

Le but de cet essai était de rechercher si le fractionnement des doses diminue l'intensité des réactions locales provoquées par l'injection intramusculaire du moranylolate d'éthidium. Neuf bouvillons ont été ainsi traités à des doses de 5, 7,5 et 10 mg/kg injectées en 2 ou 3 points, sur les faces latérales de l'encolure.

Les résultats sont schématisés dans le tableau III. Nous y avons joint ceux de l'expérience précédente de manière à pouvoir comparer l'ensemble des résultats.

On peut en déduire que :

1° La toxicité locale du moranylolate d'éthidium, injecté par voie intramusculaire, est, en gros, proportionnelle à la quantité de produit administré en chaque point d'injection.

Ainsi :

— L'animal n° 9, qui a reçu 1,75 gramme en un seul point d'injection a fait une très forte réaction et est mort au bout de 3 mois en état de cachexie.

— Des réactions intenses ont également été observées chez les animaux n° 6, 7, 16 et 17 qui ont reçu entre 0,7 et 1 gramme par point d'injection.

Cependant on doit noter que les bouvillons n° 10, 15 et 19 qui ont reçu des doses équivalentes ont présenté des réactions locales beaucoup moins fortes.

— Des réactions relativement minimes ont été observées sur tous les animaux traités à des doses inférieures à 0,5 gramme par point d'injection.

2° Un abcès suivi d'escarre a été observé sur un des bouvillons traité à 10 mg/kg, 6 mois environ après le traitement.

Cet abcès est vraisemblablement dû à un phénomène septique, indépendant du médicament, les réactions locales ayant été relativement minimes.

En conclusion de cet essai, on peut noter que, si le fractionnement des doses diminue l'intensité des réactions locales provoquées par l'injection intramusculaire du moranylolate d'éthidium il ne les supprime pas complètement.

En pratique, il semble que l'on ne doive pas dépasser la dose de 0,5 gramme par point d'injection, si l'on veut éviter les réactions locales trop violentes.

Conclusions

1° L'injection sous-cutanée du moranylade d'éthidium provoque des réactions locales intenses.

2° L'injection intramusculaire provoque des réactions moins fortes que par voie sous-cutanée et le fractionnement des doses diminue sans

les supprimer totalement, l'intensité des réactions.

II. — TOXICITÉ GÉNÉRALE PAR INJECTION INTRAMUSCULAIRE

Quatre bouvillons traités à des doses de 7,5 ou 10 mg/kg sont morts en état de cachexie entre 93 et 122 jours après le traitement (tableau III).

TABLEAU III - Injection intramusculaire de Moranylade d'Ethidium avec fractionnement des doses.

Dose en mg/kg	Nombre de points d'injection	Bouvillon n°	Dose par point d'injection	Réaction après une semaine	Réaction après 6 mois	
5	1	6	0,85 g	+++	++	
		7	0,7 g	+++	++	
	2	11	0,25 g	+	+	
		12	0,35 g	++	++	
	3	13	0,25 g	+	mort après 61 jours (plaie abdominale)	
			0,25 g	+		
			0,25 g	+		
		14	0,24 g	+	+	
				0,24 g	+	+
				0,24 g	0	0
7,5	1	8	1,02 g	++	mort après 112 jours	
	2	15	0,72 g	++	++	
			0,72 g	+	++	
10	1	9	1,75 g	++++	mort après 93 jours	
		10	1 g	++	++	
	2	16	0,87 g	++	mort après 122 jours	
		17	0,87 g	++		
	3	18	0,77 g	+++	++	
			0,77 g	+++	+	
		19	0,55 g	++	+	
			0,55 g	+	+	
		0,55 g	+	++ abcès		
		0,72 g	++	mort après 94 jours		
		0,72 g	+			
			0,72 g	+		

L'autopsie de ces animaux n'ayant révélé aucune lésion viscérale nette, il est possible que la mort soit la conséquence d'un affaiblissement progressif, la réaction locale provoquant des compressions sur l'œsophage et sur les muscles de l'encolure qui arrivent à empêcher toute déglutition.

Par contre aucune mortalité par toxicité n'a été constatée sur les animaux traités à 5 mg/kg.

III. — TOXICITÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Comme dans les essais précédents le moranylolate d'éthidium était utilisé en suspension à 10 p. 100 dans l'eau distillée. Les injections étaient poussées très lentement de manière à diminuer le plus possible les risques de choc.

Dix bouvillons zébus pesant entre 100 et 150 kg ont été ainsi traités à des doses de 5, 10 et 15 mg/kg (tableau 4).

TABLEAU N° 4
Intra-veineuse

N°	Doses mg/kg	Observations
20 21 22 23	5	mort 77 jours (intoxication chronique)
24 25 26 27 28	10	mort 151 jours (intoxication chronique) mort 7 jours (intoxication sub-aiguë) mort 83 jours (intoxication chronique)
29	15	mort 44 heures (œdème pulmonaire aigu)

Les résultats suivants ont pu en être tirés :

1° Aucun des 10 animaux traités n'a présenté de réaction locale.

2° Un seul animal (n° 20), traité à 5 mg/kg, n'a présenté aucun symptôme et est toujours resté en parfaite santé.

3° Deux animaux sont morts peu de temps après le traitement :

a) le n° 29, traité à 15 mg/kg est mort 44 heures après. A l'autopsie on notait un jetage spumeux, de la congestion pulmonaire avec foyers hémorragiques, de la congestion méningée et foyers hémorragiques dans le cerveau.

Les examens histo-pathologiques * ont montré la présence de :

— Congestion pulmonaire et œdème aigu du poumon avec infiltration leucocytaire discrète des parois alvéolaires.

— Foyers discrets de dégénérescence hépatique.

— Néphrite aiguë glomérulo-épithéliale commençante.

b) le n° 25, traité à 10 mg/kg est mort 7 jours après le traitement après avoir présenté les symptômes suivants :

Inappétence

Raideur des membres

Maigrissement rapide.

4° Les 7 autres bouvillons traités à 5 et 10 mg/kg ont tous présenté des signes d'intoxication chronique avec amaigrissement prononcé ; 3 sont morts entre 2 mois 1/2 et 5 mois après le traitement. Les 4 autres se sont rétablis progressivement 3 mois 1/2 après le traitement.

Le moranylolate d'éthidium présente donc, en injection intraveineuse, une toxicité certaine, mais le caractère irrégulier de cette dernière laisse penser qu'il s'agissait peut-être de particules s'embolisant dans les capillaires et provoquant de petits foyers d'inflammation capable de causer des troubles graves au niveau du foie, du poumon, du cerveau.

IV. — PROPRIÉTÉS PRÉVENTIVES

Les 14 animaux survivants, traités soit par injection intramusculaire soit par injection intraveineuse, à des doses de 5, 7,5 et 10 mg/kg, ont été placés dans la zone de Bewiti de manière à éprouver les propriétés préventives du moranylolate d'éthidium.

La zone choisie pour ces essais est la même que celle qui sert aux essais du Prothidium (Magimel 1958). Les conditions d'infestation y sont particulièrement sévères et les animaux témoins s'y infectent régulièrement entre 14 et 52 jours.

Des contrôles hématologiques (gouttes épaisses et frottis) étaient effectuées toutes les semaines.

* Faits par le M. le professeur TISSEUR de l'Ecole vétérinaire d'Alfort.

TABLEAU V. Propriétés trypanopréventives du moranylato d'éthidium

Injection	Doses mg kg	N°	Protection (en mois)										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Intra musculaire	5	11	[Bar chart showing protection for animal 11, with 'V' at month 6 and 'C' at month 11]										
		12, 7, 6, 14	[Bar chart showing protection for animals 12, 7, 6, 14, with 'V' at month 7, 'C' at month 8, and 'C' at month 11]										
	7,5	15	[Bar chart showing protection for animal 15, with 'C' at month 6]										
Intra veineuse	5	18	[Bar chart showing protection for animal 18, with 'V' at month 10, 'B' at month 11, and 'C' at month 11]										
		17, 10	[Bar chart showing protection for animals 17, 10, with 'C' at month 11]										
Intra veineuse	10	23	[Bar chart showing protection for animal 23, with 'C' at month 10, 'V' at month 11, and 'C' at month 11]										
		22, 20	[Bar chart showing protection for animals 22, 20, with 'C' at month 11]										
Intra veineuse	10	28	[Bar chart showing protection for animal 28, with 'C' at month 10 and 'C' at month 11]										
		27	[Bar chart showing protection for animal 27, with 'C' at month 11]										

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

Les résultats de cette expérience sont donnés dans le tableau V.

On peut en déduire que :

1° Tous les animaux ont été protégés au moins 6 mois, le premier cas de trypanosomiase étant apparu 192 jours après le traitement (*T. vivax*).

2° Chez certains animaux la protection a atteint un an.

3° Le moranylato d'éthidium ne protège pas contre *T. theileri* : 2 bouvillons (n° 15 et n° 7) ont présenté des trypanosomes de cette espèce 2 mois et 4 mois après le traitement.

4° Le fractionnement des doses ne semble pas modifier les propriétés préventives.

5° Aux doses employées, il ne semble pas y avoir proportionnalité entre la dose et la durée de protection.

6° L'injection intraveineuse du moranylato d'éthidium ne semble pas modifier les propriétés préventives. Les 5 animaux ainsi traités ont été

protégés entre 8 et 12 mois, durée de protection comparable à celle obtenue par injection intramusculaire.

CONCLUSION

Le moranylato d'éthidium est donc un trypanocide puissant, qui confère dans des conditions d'infestation naturelle très dures, une protection variant, suivant les animaux, entre 6 et 12 mois.

Par contre, les réactions importantes aux doses de 5 à 10 mg/kg que provoque son injection intramusculaire et sous-cutanée, sa toxicité, tant par voie intramusculaire que par voie sous-cutanée ou intraveineuse, limitent fortement ses possibilités d'emploi.

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

*Centre de recherches sur les trypanosomiasés
animales, Bouar (Rép. Centrafricaine).*

SUMMARY

Studies on Ethidium moranylato. IV. Toxicity and preventive properties under the natural conditions of infestation in the Central African Republic

Ethidium moranylato is a powerful trypanocide conferring under conditions of heavy infestation, a protection varying between 6-12 months according to the host, but the marked local reactions provoked by intramuscular or subcutaneous injections at between 5-10 mg/kg doses and its toxicity however administered, markedly limits the possibilities of its use.

RESUMEN

Investigaciones sobre el moranilato de etinton

IV. Toxicidad. Propiedades preventivas
en condiciones de infestación natural en República Centroafricana

El moranilato de etidion es un tripanicida de fuerte acción que confiere en condiciones de infestación natural muy duras, una protección que varía según los animales entre 6 y 12 meses.

Por el contrario, las importantes reacciones que a las dosis de 5 a 10 mg/kg provoca su inyección intramuscular o subcutánea, su toxicidad por estas vías así como por la intravenosa limitan grandemente sus posibilidades de empleo.

BIBLIOGRAPHIE

- BEAUDIMENT (R.), 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. *Bur. perm. Interafr. tsé-tsé Tryp.* 1952, n° 193/0.
- BEAUDIMENT (E.), CAUVIN (L.) et LEPROUX (P.). — Accidents de Lomidinisation au Cameroun français : leur thérapeutique et leur prévention (expérimentation du 4891 RP). *I. S. C. T. R.* 1954, 16.
- 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.
- FINELLE (P.). — Les trypanosomiasés bovines dans l'ouest de l'Oubangui-Chari. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays trop.* 1957, 10, n° 3, 231-47.
- GUIMARAES (J. L.) et LOURIE (E. M.). — The inhibition of some pharmacological actions of Pentamidin by Suramin. *Brit. Pharm.* 1951, 6, 514.
- LANG (K.). — Über das Verhalten des Germanins in Organismus. *Arch. exp. Path. Pharm.* 1931, 160, 560-8.
- 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. *Bur. Perm. Interafr. tsé-tsé tryp.* 1951, 160/T.
- MAGIMEL (J.). — Recherches sur le Prothidium. Solubilité. Toxicité. Valeur préventive en conditions d'infestation naturelle en Oubangui-Chari. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays trop.* 1958, II, n° 2, 147-152.
- SCHNEIDER (J.), 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 (I. M.). — Chemoprophylaxis against Bovine Trypanosomiasis. Duration of protection from Prothidium and Ethidium and RD 2902 Suraminates, in an area of high tsé-tsé density. *J. comp. Path. Therap.* 1959, 69, 105-115.
- STEPHEN (L. E.) et WILLIAMSON (J.). — Suramin complexes. V. Ethidium complexes : attempts to overcome the injection-site reaction in cattle. *Ann. trop. Med. Par.* 1958, 52, 427-42.
- WATSON (H. J. C.) et WILLIAMSON (J.). — Suramin complexes. III. Preliminary experiments on *Trypanosoma simiae* infection in pigs. *Ann. trop. Med. Par.* 1958, 52, 72-81.

ROBSON (J.) et CAWDERY (M. J.). — **Prophylaxis against Trypanosomiasis in Zebu cattle.** *Vet. Rec.* 1958, **70** (43), 870-6.

ROBSON (J.). — **A field trial of prophylactic drugs against trypanosomiasis in zebu cattle.** *Vet. Rec.* 1958, **70**, (46), 926-7.

WILLIAMSON (J.). — **Suramin complexes, pro-**

phylactic activity against. *Trypanosoma congolense* in small animals. *Ann. trop. Med. Par.* 1957, **51**, 440-456.

WILLIAMSON (J.) et DESOWITZ (R. S.). — **Prophylactic activity of suramin complexes in animal trypanosomiasis** *Nature* 1956, **177**, 1074-1075.