

ARTICLES ORIGINAUX

Action trypanocide de deux sels d'isoméamidium

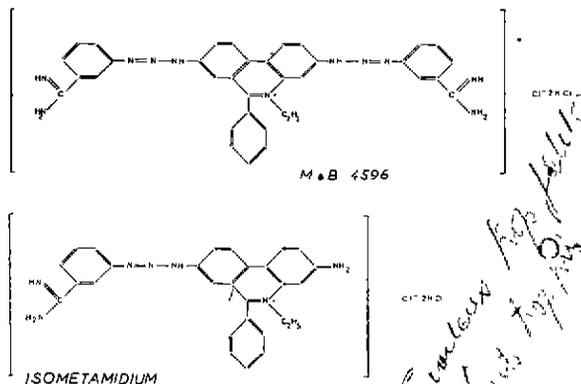
Par P. FINELLE et R. LACOTTE

GÉNÉRALITÉS

Le métamidium (M et B 4.404) a été décrit en 1958 par WRAGG et collaborateurs : ce produit est en fait un mélange de deux isomères : l'un pourpre, l'autre rouge. BERG, en 1960, a pu isoler l'isomère rouge, plus actif et moins toxique, qui est connu sous le nom d'isoméamidium (M et B 4.180). Le métamidium, comme les autres phénanthridines, présente une réaction acide et forme un sel avec le Moranyl basique : le moranilate de métamidium (M et B 4.427).

1. — Composition chimique

Le métamidium a été préparé par condensation du chlorure d'homidium (Ethidium) et du chlorure de m-amidinobenzenediazonium. Il groupe donc dans sa formule le groupement phénanthridine et une structure proche de celle présente dans le Bérénil.



Rev. Elev. Med. vet. Pays trop., 1963, 16, n° 4.
Reçu pour publication : janvier 1964.

2. — Propriétés

a) Métamidium.

Employé curativement, le métamidium agit sur *T. congolense* et *T. vivax* à des doses de 0,5 à 1 mg/kg, et il reste actif sur les trypanosomes résistants aux autres thérapeutiques.

Le métamidium présente également un pouvoir préventif important qui varie entre 3 et 6 mois, mais les trypanosomes de réinfection deviennent souvent résistants et présentent une résistance croisée avec les autres phénanthridines et l'Antrycide. Ils restent heureusement sensibles au Bérénil.

Le métamidium n'a qu'une faible toxicité générale, il provoque, par contre, des réactions locales souvent importantes et durables.

b) Moranilate de métamidium.

Le moranilate de métamidium provoque également des réactions locales importantes qui ont dû faire abandonner son emploi.

c) Isoméamidium.

Toxicité : ROBSON a montré que l'isoméamidium est toxique à la dose de 4 mg/kg, 50 p. 100 des animaux étant morts entre le 1^{er} et le 3^e mois après le traitement. Les doses comprises entre 1 mg/kg et 2 mg/kg peuvent provoquer quelques symptômes généraux fugaces, sans gravité.

On observe souvent des réactions locales variables en importance, mais sans retentissement sur l'état général de l'animal (ROBSON, BOYT, FAIRCLOUGH). La répétition des traitements peut provoquer cependant des lésions

musculaires sérieuses et il est donc recommandé de choisir comme lieu d'injection une région où la viande n'a qu'une faible valeur.

Propriétés curatives : l'isoméтамidium possède un pouvoir curatif intense à des doses comprises entre 0,5 et 1 mg/kg, et il agit sur les trypanosomes qui résistent aux autres thérapeutiques.

Propriétés préventives : la valeur préventive de l'isoméтамidium a été démontrée par ROBSON, BOYT et FAIRCLOUGH.

L'isoméтамidium a été essayé au Centre de recherches sur les trypanosomiasés animales de Bouar depuis la fin de l'année 1961. Deux sels ont successivement été employés : le méthane sulfonate puis le chlorhydrate de chlorure, qui est maintenant commercialisé sous le nom de Samorin (May and Baker).

TABLEAU I. — Propriétés préventives de l'isoméтамidium

Doses mg/kg	Protection moyenne en jours	Auteurs
0,5	100	FAIRCLOUGH
1	186,5 (147-226)	BOYT
2	258 (93-398)	ROBSON
2	282 (173-204)	BOYT
0,5 Isoméтамidium	164 (111-196)	ROBSON
+ 0,5 Prothidium		

TECHNIQUE D'ÉTUDE

1) Le bétail d'expérience.

Bouvillons zébus Bororo, âgés de 18 mois à 3 ans, provenant d'une région indemne de trypanosomiasé.

2) Conditions d'infestation.

Les expériences ont été faites soit à la station de Bewiti, soit à celle de Zoukoro : ces stations ont été décrites dans des publications antérieures*.

* P. FINELLE. — *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1961, 14, 277-82 ; 1962, 15, 155-60.

P. YVORE. — *C. S. I. R. T. Conakry* 1962, 197-204.

3) Contrôles.

Des gouttes épaisses étaient faites deux fois par semaine sur tous les animaux d'expérience, et des frottis étaient réalisés sur les animaux trouvés positifs par les gouttes épaisses.

ESSAIS DU MÉTHANE SULFONATE DE CHLORURE D'ISOMÉTAMIDIUM

Le méthane sulfonate d'isoméтамidium se présente comme une poudre rouge, facilement soluble à froid : nous avons utilisé des solutions dont le titre variait entre 2,5 et 10 p. 100.

I. — Toxicité

a) *Toxicité générale* : 53 bouvillons ont été traités à des doses variant entre 0,5 et 5 mg/kg, tant par voie intramusculaire que par voie intraveineuse (tableau II) : aucun signe de toxicité générale n'a été observé.

Tableau n° II

Essais de toxicité du Méthane Sulfonate d'Isoméтамidium

Injection	Dose mg/kg	Dilution p.100	Nombre d'animaux
Intra musculaire	1	2,5	3
		5	10
		10	3
	3	2,5	3
		10	3
		5	3
Intra veineuse	0,5	2,5	3
		5	11
		10	3
		20	8

b) Réactions locales :

1) Par injection intramusculaire :

28 bouvillons ont été traités par injection intramusculaire à l'encolure, à des doses variant entre 1 et 5 mg/kg. Ces injections intramusculaires ont provoqué deux types de réactions :

— des réactions rapides apparaissant sur quelques animaux dans les heures suivant l'injection ; elles sont caractérisées par une torsion de l'encolure du côté opposé à celui de l'injection. L'animal ne peut se nourrir. A l'autopsie, on note une infiltration de produit médicamenteux dans les muscles.

L'examen histologique des lésions (réalisé par le laboratoire d'Anatomie pathologique de l'Ecole d'Alfort) a révélé une myosite interstielle, fortement exudative, avec images de dégénérescence musculaire importante.

— des réactions plus tardives atteignant presque tous les animaux et caractérisées par un gonflement plus ou moins important de la région traitée. Ces réactions persistent plusieurs mois mais ne semblent pas avoir de répercussions importantes sur l'état général des animaux.

2) Par injection intraveineuse :

L'importance de ces réactions locales consécutives à l'injection intramusculaire du méthane sulfonate d'isoméamidium nous a incités à essayer ce trypanocide par voie intraveineuse. 12 bouvillons zébus ont ainsi été traités à des doses variant entre 0,5 et 3 mg/kg, en solution à 5 p. 100. Aucune réaction locale, ni générale, n'a été notée alors qu'avec le chlorhydrate de chlorure de métamidium des chocs graves étaient apparus après traitement par des doses de 3 mg/kg. Par la suite, pour confirmer cet essai, 8 bouvillons ont été traités à la dose de 1 mg/kg, et 5 à la dose de 3 mg/kg, sans présenter aucun signe toxique.

II. — Propriétés préventives

Un essai portant sur 18 bouvillons a été réalisé à la station de Zoukoro.

Les animaux ont été traités à des doses de 1,3 et 5 mg/kg, par voie intramusculaire. Les solutions utilisées étaient au taux de 2,5 et 10 p. 100. 3 animaux témoins étaient joints à ce troupeau (tableau III).

Tableau n° III

Essais du pouvoir préventif du
Méthane Sulfonate d'Isoméamidium

Doses	Nombre d'animaux	Protection moyenne
mg/kg		
1	6	32 jours
3	6	34 jours
5	6	35 jours
Témoins	3	20 jours

L'activité préventive du méthane sulfonate a été très faible puisque, dans cet essai, elle n'a guère dépassé un mois. Cette expérience ayant été faite immédiatement après celle portant sur l'association Antrycide - hyaluronidase (dans laquelle les trypanosomes de rechute avaient été traités au métamidium), il est vraisemblable d'admettre que les trypanosomes étaient devenus chimiorésistants.

A la suite de l'échec de cette expérience, tous les animaux ont été retirés de Zoukoro dans l'espoir qu'à la faveur de la saison sèche et de la raréfaction des glossines, ces trypanosomes résistants disparaissent et qu'un nouvel essai puisse être entrepris sur des trypanosomes normaux.

III. — Propriétés curatives

13 bouvillons parasités par *T. vivax* ou *T. congolense* ont été traités à la dose de 1 mg/kg, soit par injection intraveineuse, soit par injection intramusculaire (tableau IV).

Tableau n° IV

Essais du pouvoir curatif du
Méthane Sulfonate d'Isoméamidium

Dose	Voie	Trypanosomes	Nombre d'animaux
1	I.V.	<i>T. vivax</i>	3
		<i>T. congolense</i>	5
	I.M.	<i>T. vivax</i>	4
		<i>T. congolense</i>	6

Tous ces traitements ont été parfaitement efficaces : on doit noter qu'ils n'ont pas été faits dans les stations de Bewiti ou de Zoukoro, mais soit à la station d'élevage de Bouar, soit sur des troupeaux de brousse, sur des animaux parasités par des trypanosomes non résistants aux phénanthridines.

ESSAIS DU CHLORHYDRATE DE CHLORURE D'ISOMETAMIDIUM (Samorin)

Ce nouveau sel d'isoméтамidium a été mis à notre disposition au début de l'année 1962. Le chlorhydrate de chlorure d'isoméтамidium est, de même que le méthane sulfonate, très facilement soluble dans l'eau et dans nos essais nous avons utilisé des concentrations de 5 p. 100.

I. — Toxicité

a) *Toxicité générale* : 114 bovins ont été traités à des doses comprises entre 0,5 et 2 mg/kg. Un bouvillon traité à la dose de 2 mg/kg, par voie intramusculaire, a fait un choc passager

Tableau n° V
Essai de toxicité du Chlorhydrate de Chlorure de Métamidium

Injection	Doses	Nombre d'animaux
I.M.	0,5	41
	1	47
	2	8
I.V.	1	3
	2	1

avec incoordination et chute, puis retour à la normale en quelques minutes. Dans tous les autres cas, aucun phénomène toxique n'a été observé.

b) Réactions locales.

1) *Par injection intramusculaire* : 112 bouvillons ont été traités par cette voie, les doses variant entre 0,5 et 2 mg/kg. La tolérance locale a été généralement bonne et les réactions locales inférieures à celles provoquées par les autres sels de métamidium ou d'isoméтамidium.

2) *Par injection intraveineuse* : 4 traitements par injections intraveineuses ont été réalisés. Des doses de 1 à 2 mg/kg ont été injectées sans provoquer de réaction ni générale ni locale.

II. — Propriétés préventives

A la suite de l'essai fait avec le méthane sulfonate, les trypanosomes de la station de Zoukoro étaient devenus chimiorésistants : tous les animaux ont donc été retirés et aucun traitement trypanocide n'a été pratiqué pendant une période de 6 mois. Ce délai paraissant suffisant pour que les trypanosomes résistants disparaissent, une nouvelle expérience a été réalisée avec le chlorhydrate de chlorure.

18 bouvillons ont été traités à des doses de 0,5, 1 et 2 mg/kg en solution à 5 p. 100 par voie intramusculaire. Les résultats sont donnés dans le tableau VI.

Tableau n° VI
Pouvoir préventif du Chlorhydrate de Chlorure de Métamidium

Dose mg/kg	Protection en jours	Moyenne
0,5	47	62
	53	
	61	
	63	
	72	
1	76	83
	59	
	74	
	79	
	83	
	92	
2	109	90
	59	
	66	
	86	
	97	
Témoins	111	24
	121	
	17	
	21	
	26	
	32	

Le chlorhydrate de chlorure de métamidium a eu une action préventive nette, pouvant atteindre 4 mois, qui, dans les conditions très dures où l'ex-

périence a été faite (début de saison des pluies) a varié, suivant les doses, entre 1 mois et demi et 4 mois. Les animaux témoins se sont tous infectés en moins d'un mois.

Dans des conditions d'infestation similaires, les autres médicaments trypanopréventifs avaient montré un pouvoir préventif de :

Antrycide Prosalt	2 mois
Prothidium	4 mois
Moranylolate d'Ethidium	6 à 12 mois
Moranylolate de métamidium ..	4 mois.

III. — Propriétés curatives

96 bovins ont été traités, soit à la station de Bewiti (bouillons parasités par des trypanosomes résistants aux autres thérapeutiques), soit en brousse ou à la station de Bouar (animaux parasités par des trypanosomes supposés normaux).

a) *Station de Bewiti* : 82 bouillons ont été traités à des doses variant entre 0,5 et 2 mg/kg (tableau V).

Les résultats ont été très inconstants et totalement indépendants de la dose et du mode d'injection : chez certains animaux, le traitement a été totalement inefficace et les trypanosomes ont continué à être régulièrement trouvés dans le sang périphérique. Chez d'autres animaux, les trypanosomes disparurent pendant une longue période pouvant, dans certains cas, atteindre deux mois. On doit noter cependant que la disparition des trypanosomes n'est pas immédiate et que les trypanosomes persistent souvent 4 ou 5 jours avant de disparaître. Les résultats obtenus à Bewiti sont donc très difficiles à interpréter car il est évident que nous n'avons pas affaire à une souche pure de trypanosomes : certains trypanosomes sont résistants à toutes les thérapeutiques, d'autres sont restés parfaitement sensibles au moins à l'isoméamidium.

Un fait intéressant doit également être signalé : le *T. vivax*, qui avait pratiquement été éliminé à la station de Bewiti à la suite des expériences antérieures, a fait sa réapparition et il intervient maintenant dans une notable proportion (25 p. 100 environ) : la très grande majorité de guérisons consécutives au traitement par l'isoméa-

midium a été obtenue vis-à-vis de ces trypanosomes.

b) *Troupeaux de brousse* : 14 bovins ont été traités : ces animaux appartenaient soit à des troupeaux Bororos, soit à la station de Bouar, et étaient donc supposés ne pas héberger de trypanosomes chimiorésistants.

7 animaux ont été traités à la dose de 0,5 mg/kg, les 7 autres à 1 mg/kg, tous par voie intramusculaire. Dans tous les cas, les résultats ont été remarquables, les trypanosomes disparaissant du sang périphérique et l'état général des animaux traités se relevant rapidement.

CONCLUSIONS

De ces divers essais ayant duré plus de deux ans et ayant porté sur 187 animaux, on peut conclure que :

1) le chlorhydrate de chlorure d'isoméamidium est assez bien toléré par injection intramusculaire. Il provoque irrégulièrement des réactions locales, jamais très importantes et de toutes façons sans conséquences sur la santé de l'animal traité.

2) Il possède un pouvoir curatif intense vis-à-vis de *T. congolense* et *T. vivax*.

3) Des trypanosomes résistants à l'isoméamidium peuvent apparaître rapidement.

4) Le chlorhydrate de chlorure de métamidium possède une activité préventive nette, mais qui ne paraît pas supérieure à celle conférée par le Prothidium.

Etant donné les remarquables qualités curatives de l'isoméamidium, on peut se demander s'il ne serait pas judicieux de réserver son emploi à des traitements uniquement curatifs. On aurait ainsi, avec le Bérénil et l'isoméamidium, deux traitements complémentaires, permettant d'agir très efficacement sur *T. congolense* et *T. vivax*, et en particulier sur ceux qui résistent aux autres thérapeutiques.

Centre de Recherches sur les
Trypanosomiasés Animales
Bouar (R. C. A.)

SUMMARY

Trypanocidal action of the salts of isometamidium

From the various trials over the last 2 years involving 187 experimental animals, the following conclusions have been reached.

1) The Chlorhydrate of isometamidium chloride is fairly well tolerated by intramuscular injection. On occasion it causes local reactions but these are never severe and certainly without consequence to the health of the treated animal.

2) This drug possesses potent curative properties against *T. congolense* and *T. vivax*.

3) Trypanosomes resistant to isometamidium may develop rapidly.

4) The chlorhydrate of metamidium chloride has distinct preventive action but this appears not to be superior to that of Prothidium.

Considering the remarkable curative properties of isometamidium it would be judicious to reserve its use entirely to treatment of infected cases. There are, therefore, in Berenil and isometamidium two complementary trypanocides which can be used on *T. congolense* and *T. vivax* infections, particularly in cases which have resisted other forms of chemotherapy.

RESUMEN

Accion tripanocida de dos sales de isometamidium

De esos diversos ensayos realizados sobre 187 animales durante mas de dos anos, puede concluirse que :

1) El clorhidrato de cloruro de isometamidium es bastante bien tolerado en inyeccion intramuscular. Provoca, en forma irregular, reacciones locales, pero nunca muy importantes y de todas maneras sin consecuencias para la salud del animal en tratamiento.

2) Posee un poder curativo intenso respecto al *T. Congolense* y al *T. vivax*.

3) Pueden aparecer rapidamente tripanosomas resistentes al isometamidium.

4) El clorhidrato de cloruro de Metamidium posee una neta actividad preventiva que no parece, sin embargo, superior a la conferida por el Prothidium.

Dadas las notables cualidades curativas del isometamidium cabe preguntarse si no seria mas juicioso reservar su empleo para tratamientos unicamente curativos. Se tendria asi, con el Berenil y el isometamidium, dos tratamientos complementarios que permitirian actuar muy eficazmente sobre el *T. congolense* y el *T. vivax* y, en particular, sobre aquellos resistentes a las otras terapéuticas

BIBLIOGRAPHIE

- BERG (S. S.), BROWN, (K. N.), LUCAS (J. M. S.). — The trypanocidal activity and local tolerance of sparingly soluble salts of metamidium. *Ann. trop. Med. Parasit.* 1961, 55 (3) : 298-304.
- BROWN (K. N.), HILL (J.), HOLLAND (A. E.). — Anti-trypanosomal activity of certain phenyldiazoamino — and phenylazoamino — phenanthridinium compounds. *Brit. J. Pharmacol.* 1961, 17, 396-405.
- BOYT (W.P.), LOVEMORE (D.F.), PILSON (R.D.) SMITH (I.D.). — A preliminary report on the maintenance of cattle by various drugs in a mixed *G. morsitans* and *G. pallidipes* fly-belt. 9^e Réunion C. S. I. R. T. Conakry 1962, 71-79.
- FAIRCLOUGH (R.). — Preliminary observations of a new phenanthridinium with chemotherapeutic activity against bovine trypanosomiasis. 7^e Réunion C. S. I. R. T. Bruxelles 1958, 51-54.

- FAIRCLOUGH (R.). — A comparison of metamidium, Samorin, Berenil and Ethidium Bromide under field conditions in Kenya. *Vet. Rec.* 1963, 75 (34) : 855-57.
- FIENNES (R. N. T. W.). — Animal trypanosomiasis control measures by means of drugs. 8^e Réunion C. S. I. R. T. Jos. 1960, 117-23.
- FINELLE (P.) et YVORE (P.). — Possibilités d'utilisation du Métamidium par injection intraveineuse. 9^e Réunion C. S. I. R. T. Conakry 1962, 69-70.
- FINELLE (P.). — Recherches sur le moranylolate de métamidium (9798 RP) III. Valeur trypanopréventive. *Rev. Elev.* 1961, 14 (3) : 277-82.
- GRAY (A. R.), STEPHEN (L. E.). — A comparative trial of the local toxicity and Prophylactic activity against trypanosomiasis in West African zebu cattle of metamidium Chloride Suramin salt and embonate with Antrycide-Prosalt. *Vet. Rec.* 1962, 74 (25) : 696-702.
- HOPE CAWDERY (M. J.). — Investigations in Uganda on the chemotherapy of bovine trypanosomiasis with particular reference to the local reactions of prophylactic compounds. 9^e Réunion C. S. I. R. T. Conakry 1962, 87-99.
- KIRKBY (W. W.). — A comparative therapeutic trial of M & B 4180 B, Antrycide Methyl sulphate and Novidium. 9^e Réunion C. S. I. R. T. Conakry 1962, 51-54.
- KIRKBY (W. W.). — Metamidium prophylaxis under continuous risk from *G. morsitans* et *G. tachinoïdes* : an examination of prophylaxis in relation to varying sites of drug administration 9^e Réunion C. S. I. R. T. Conakry 1962, 47-50.
- KIRKBY (W. W.). — Therapeutic trial using M & B 4404, homidium bromide and Antrycide methylsulphate. 8^e Réunion C. S. I. R. T. Jos 1960, 129-33.
- KIRKBY (W. W.). — Prophylaxis under continuous exposure to the risk of natural infection with trypanosomiasis by tsetse flies. A comparative trial of metamidium chloride, Antrycide Prosalt and Antrycide Methylsulphate. *Vet. Rec.* 1961, 73 (50) : 1.411-15.
- KIRKBY (W. W.). — A trial to compare the therapeutic activity in cattle trypanosomiasis of homidium and isometamidium. *Bull. Epiz. Dis. Afr.* 1963, 11, 299-301.
- ROBSON (J.). — Prophylaxis against trypanosomiasis in zebu cattle. III. — Potentiation trials and a trial of R. D. 2902 in an area of medium trypanosome risk. *Vet. Rec.* 1962, 74 (16) : 481-84.
- ROBSON (J.). — Prophylaxis against trypanosomiasis in zebu cattle. IV. — A field trial of metamidium and isometamidium. *Vet. Rec.* 1962, 74 (34) : 913-16.
- SMITH (I. M.), SCOTT (W. N.). — Chemoprophylaxis against bovine trypanosomiasis. III. — The cure of infected cattle removed from a high tse-tse density. *J. Comp. Path.* 1961, 71, 325-42.
- 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.
- WHITESIDE (E. F.). — Recent work in Kenya on the control of drug-resistant cattle trypanosomiasis. 8^e Réunion C. S. I. R. T. Jos, 1960, 141-54.