

# Action trypanopréventive du M et B 4596

Par P. FINELLE et R. LACOTTE

## GÉNÉRALITÉS

Le M et B 4.596 a été mis au point par BERG et collaborateurs en 1961. Ce nouveau trypanocide dérive de l'Isomémidium, dont il ne diffère que par la présence de deux groupements m-amidinophényldiazoamino, alors qu'un seul de ces groupements est présent dans la formule de l'Isomémidium.

Le M et B 4.596 possède donc la formule suivante : chlorhydrate de chlorure de 2,7 - di - (m-amidinophényldiazoamino)-10 éthyl-9 phényl phénanthridine.

Il se présente comme une poudre cristalline, brune, soluble dans l'eau. Les solutions sont peu stables et ne supportent pas une température supérieure à 40°. Plusieurs sels ont été préparés : le chlorhydrate de chlorure (M et B 4.596), le beta naphthalène sulfonate (M et B 4.596 A) et le méthane sulfonate (4.596 B).

Les essais de laboratoire, réalisés par BERG, BROWN et WRAGG sur des souris ont montré la faible toxicité de ce produit, et sa grande action préventive. Par contre, son action curative est nettement inférieure à celle de l'Isomémidium et même de l'Homidium (tableau I).

D'après les premiers résultats de son expérimentation en Afrique, la dose de 2,5 mg/kg, injectée dans le fanon, donnerait vis-à-vis de *T. congolense* une protection supérieure à 10 mois. A la dose de 10 mg/kg, il provoquerait des réactions locales intenses et persistantes (Kenya 1960).

\* \* \*

Tableau n° I

Essais du M et B 4596 chez les souris  
(d'après BERG et collaborateurs)

	D.L. 50 (mg/kg) injection sous cutanée	D.C. 50 (mg/kg) injection sous cutanée	Protection totale ( <i>T. congolense</i> ) 25 mg/kg - injection sous cutanée
Homidium	75	0,03	3 semaines
Métamidium	210	0,0075	16 semaines
M et B 4596	1000	0,6	24 semaines

## A. — TECHNIQUE D'ÉTUDE

### 1. — Le médicament

— Utilisé en solution à 5 p. 100 dans l'eau distillée, préparée à froid au moment de l'emploi.

— Injection intramusculaire, sur les faces latérales de l'encolure.

### 2. — Le bétail d'expérience

— Bouvillons zébus de race Bororo, âgés de 18 mois à 2 ans et demi, pesant entre 125 et 230 kg, provenant d'une région indemne de trypanosomiase.

### 3. — Conditions d'infestation

— Les animaux d'expérience ont été placés à la station de Zoukoro\* où ils sont soumis aux

Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop. 1963, 16, n° 4.

Reçu pour publication : janvier 1964.

\* La station de Zoukoro a été décrite dans les publications antérieures : Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop. 1961, 14, (3), 277-82 et 1962, 15, (2), 155-60.

attaques de *G. fusca* et *G. fuscipleuris*. Au début de l'expérience les témoins s'y infectaient en moyenne en 52 jours (saison sèche), au milieu de l'expérience en 36 jours et à la fin (pleine saison des pluies), en 27 jours.

6 mois avant cet essai, tout animal d'expérience avait été retiré de la station de Zoukoro dans le but de faire disparaître les trypanosomes résistants pouvant provenir des expériences précédentes.

Les animaux témoins parasités ont été traités à l'Ethidium, à l'Antrycide ou au Bérénil et tous ces traitements ont été parfaitement efficaces.

#### 4. — Conditions alimentaires

— Au début de l'expérience (janvier), période correspondant au milieu de la saison sèche, les pâturages étaient assez médiocres, mais dès les premières pluies (début mars) leur qualité s'est nettement améliorée et les animaux ont pu disposer de pâturages très satisfaisants.

#### 5. — Contrôles

— Des gouttes épaisses ont été réalisées deux fois par semaine sur l'ensemble du troupeau et des frottis étaient faits sur les animaux trouvés positifs sur les gouttes épaisses de manière à déterminer avec précision l'espèce de trypanosome.

— Les animaux ont été pesés au début et à la fin de l'expérience.

### B. — RÉSULTATS

15 bouvillons, divisés en 3 lots, ont été traités à des doses de 2,5, 5 et 10 mg/kg.

16 jours après ce traitement, le troupeau a été placé à la station de Zoukoro, en compagnie de 6 animaux non traités servant de témoins.

#### I. — Toxicité

##### a) Toxicité générale

Un animal traité à la dose de 10 mg/kg a fait une réaction générale, une heure environ après

Tableau n° II

Toxicité du M et B 4596

Doses mg/kg	N°	Réactions locales après				Poids			Réaction générale
		5 jours	1 mois	3 mois	9 mois	au début	6 mois après	Différence	
2,5	9	++				180	180	0	
	35	++	+			150	203	+53	
	12	+	+			160	154	- 6	
	13	++	+	+		225	234	+ 9	
	15	+				190	235	+45	
5	16	++	+	+		170	181	+11	
	17					220	224	+ 4	
	18	+				230	245	+15	
	19	+	+			150	174	+24	
	34					100	97	- 3	
10	21	+	++			220	229	+ 9	
	22	++	+++	++	++	180	206	+25	
	23	+				145	160	+15	
	24	++				125	141	+16	
	25	++	++	+		180	199	+19	choc passager

+ petite réaction - diamètre inférieur à 5 cm  
 ++ réaction comprise entre 5 et 15 cm  
 +++ grosse réaction - diamètre supérieur à 15 cm

le traitement : fatigue, démarche raide et hésitante. Tout est rentré dans l'ordre en moins de 3 heures.

Les autres animaux n'ont présenté aucun signe d'intoxication et pendant la durée de l'expérience, tous ont été en parfaite santé et en bon état d'embonpoint. La plupart ont d'ailleurs augmenté notablement de poids (tableau II).

#### b) Réactions locales

Presque tous les animaux ont présenté des réactions locales au point d'injection, mais leur

importance fut très variable suivant les individus. Elles sont schématisées dans le tableau n° II.

Ces réactions sont apparues dès le lendemain du traitement et ont atteint leur maximum 4 à 5 jours plus tard. Elles ont généralement persisté 1 à 2 mois, mais 4 animaux présentaient encore, 4 mois après le traitement, des indurations nettes. Un animal possède encore une réaction nettement visible 9 mois après le traitement.

Aucun abcès, aucune escarre n'ont été observés et en définitive, ces réactions ne semblent pas gêner notablement les animaux.

Tableau n° III

Pouvoir préventif du M et B 4596

Doses mg/kg	N°	Protection	Trypanosome	Moyenne	Trypanosomes transitoires
2,5	9	138	C	149	
	12	138	C		
	35	138	C		
	15	152	C		
	13	180	C		
5	19	138	C	159	95 j. 81 j. 97 j.
	17	152	C		
	18	159	C		
	16	173	C		
	34	173	C		
10	24	138	C	153	
	22	152	C		
	21	159	C		
	23	159	C		
	25	159	C		
T E M O I N S	31	24	C	52	
	30	26	C		
	26	45	V		
	27	48	C		
	32	68	C		
	28	75	V		
	31	25	V + C		
	27	27	C		
	28	39	V		
	30	39	V		
	26	42	C		
	32	42	C		
	27	20	C	27	
	30	34	V		

## 2. — Propriétés préventives

La durée de protection conférée par le M et B 4.596 est schématisée dans le tableau n° III.

Les résultats ont été assez homogènes et n'ont que peu varié en fonction de la dose injectée.

2,5 mg/kg	—	moyenne 149 j.	minimum 138 j.	maximum 180 j.
5 mg/kg	—	moyenne 159 j.	minimum 138 j.	maximum 173 j.
10 mg/kg	—	moyenne 153 j.	minimum 138 j.	maximum 159 j.

On doit cependant noter que 3 animaux ont présenté épisodiquement des trypanosomes. Les témoins se sont, en moyenne, successivement infectés en 52, 36 et 27 jours.

Tous les trypanosomes trouvés chez les animaux traités étaient *T. congolense*, alors que chez les témoins *T. vivax* est apparu dans 30 p. 100 des cas. Ces trypanosomes paraissent peu pathogène chez les animaux traités, qui, bien que parasités, restent en bonne santé. Ils gardent par contre toute leur virulence pour les animaux non traités, qui font des trypanosomiasis à évolution aiguë, rapidement mortelles : ainsi 3 animaux témoins

sont morts avant que nous ayons eu le temps de les traiter. Des faits semblables ont été observés avec le métamidium, et chez les animaux de laboratoire avec le M et B 4.596 (HILL 1962).

Le M et B 4.596 possède donc un pouvoir préventif net, qui n'a jamais été inférieur à 4 mois 1/2 et qui, en moyenne, atteint 5 mois, ce qui est remarquable étant données les conditions très dures auxquelles étaient soumis les animaux.

Dans les mêmes conditions, le Prosalt d'Antrycide protège environ 2 mois et l'isométramidium 3 mois.

## CONCLUSION

1. — Le M et B 4.596 possède un pouvoir trypanopréventif qui, dans les conditions très dures de l'expérience, a atteint 5 mois.

2. — Il provoque des réactions locales variables en intensité et en persistance, mais sans conséquences sur l'état général des animaux traités.

Centre de Recherches  
sur les Trypanosomiasis animales  
Bouar (R. C. A.)

## SUMMARY

### The trypano-preventive action of M and B. 4596

1) The chemical formula referred to as M and B. 4596 has under severe experimental conditions been shown to possess prophylactic properties against trypanosome infection for up to 5 months.

2) It provokes local reactions which are variable in intensity and duration but without effect on the general health of treated subjects.

## RESUMEN

### Accion tripanopreventiva del M y B 4596

1) El M y B 4596 posee un poder tripanopreventivo que, en las condiciones tan duras de la experiencia, alcanza a 5 meses.

2) Provoca reacciones locales de intensidad y persistencia variables, pero sin consecuencias sobre el estado general de los animales tratados.

## BIBLIOGRAPHIE

- BERG (S. S.), BROWN (K. N.), HILL (J.) et WRAGG (W. R.). — A new prophylactic trypanocidal drug : 2,7-di-(m-amidinophényl diozoamino)-10-ethyl-9-phenyl-phenanthridinium chloride Dihydrochloride (M et B 4596). *Nature*, 1961, 367-68.
- BROWN (K. N.), HILL (J.), HOLLAND (A. E.). — Anti-trypanosomal activity of certain phenyldiaso amino and phenylazoamino phenanthridium compounds. *Brit. J. Pharmacol* 1961, 17, 396-405.
- HILL (J.). — Virulence of trypanosoma congolense in mice treated with prophylactic phenanthridium drug (M et B 4596 B) *Ann. trop. Med. Parasit.* 1962, 56, 4, 426-9.
- Département des services Vétérinaires du Kenya Rapport annuel 1960.