

Essai de prévention des trypanosomiasés bovines par l'association Antrycide pro-salt - hyaluronidase

par P. FINELLE

L'Antrycide pro-salt est un mélange de deux sels de quinapyramine, le sulfate et le chlorure, qui se différencient surtout par leur solubilité ; cette différence conditionne les propriétés pharmacologiques et les indications respectives des deux sels : le sulfate étant très soluble, passe rapidement dans le sang et possède un pouvoir curatif puissant et rapide. Le chlorure, sel pratiquement insoluble, se dépose dans le tissu conjonctif sous-cutané, d'où il ne diffuse que lentement dans la circulation générale : il a donc une activité préventive de longue durée. Le dépôt de chlorure se comporte comme un corps étranger, qui provoque la formation d'une enveloppe kystique dont l'importance et la rapidité de formation sont très variables suivant les individus. Cette réaction locale tend à s'opposer à la diffusion du médicament et il arrive un moment où le chlorure restant, ne peut plus passer dans le sang et est neutralisé. DAVEY et MOORES ont ainsi pu protéger un bovin pendant 73 jours, en lui injectant le contenu du kyste réactionnel d'un animal précédemment traité au pro-salt, mais qui lui-même n'était plus protégé.

DAVEY et MOORES ont donc pensé qu'il devrait être possible de prolonger notablement la durée d'action du pro-salt, en limitant l'importance de la réaction locale. Ils ont utilisé pour cela, la hyaluronidase, enzyme dont l'action comme facteur de diffusion est bien connue, et ont montré qu'alors que l'Antrycide pro-salt, seul, protégeait les bovins entre 95 et 217 jours, pour le

mélange Antrycide pro-salt + yaluronidase (1.000 unités internationales par animal), cette durée de protection était notablement augmentée et atteignait 245 à 371 jours.

Ces premiers essais de DAVEY et MOORES ont été réalisés dans des conditions de laboratoire avec une souche de *T. congolense* entretenue depuis 12 ans sur souris, mais qui cependant conserve une nette pathogénicité pour les bovins. Il nous a paru intéressant de reprendre cette expérience, dans des conditions d'infestation naturelle.

PREMIER ESSAI RÉALISÉ A LA STATION DE BEWITI

Ce premier essai de l'association pro-salt + hyaluronidase a été réalisé à la station de Bewiti où, depuis plusieurs années, les nouveaux trypanocides sont expérimentés dans des conditions naturelles très sévères.

I. — TECHNIQUE D'ÉTUDE

1° Le médicament

Quatre préparations différentes nous ont été fournies par le service pharmaceutique des Imperial Chemical Industries

Formule A :

Quinapyramine sulfate	1.500 mg
Quinapyramine Chlorure	1.000 mg
Hyaluronidase	500 unités internationales

Formule B :

Quinapyramine sulfate	1.500 mg
Quinapyramine chlorure	1.000 mg
Hyaluronidase	1.000 unités internationales

Formule C :

Quinapyramine sulfate	1.500 mg
Quinapyramine chlorure	1.000 mg
Hyaluronidase	2.000 unités internationales

Formule D :

Quinapyramine sulfate	1.507 m
Quinapyramine chlorure	1.000 m

2° Les traitements

Les traitements ont été faits suivant la méthode habituelle pour le pro-salt d'Antrycide, c'est-à-dire en suspension dans l'eau distillée à raison de 2,5 grammes de mélange pour 15 ml d'eau (ce qui correspond à une solution de 10 p. 100 de sulfate), par injection sous-cutanée au fanon, à une dose équivalente à 5 mg/kg de sulfate (ce qui correspond à une dose de 5 ml de suspension pour 100 kg de poids vif).

3° Les animaux d'expérience

Les animaux d'expérience étaient des bouvillons zébus, de race borrora, âgés de 1 à 2 ans, pesant entre 100 et 200 kg et provenant de régions indemnes de trypanosomiase.

4° Conditions d'infestations

Les animaux ont été traités à Bouar en zone indemne de trypanosomiase où ils ont été maintenus une semaine, de manière à observer d'éventuelles réactions toxiques, et envoyés ensuite à la station de Bewiti, où régnaient des conditions expérimentales très dures : cet essai a eu lieu en saison des pluies au moment où les glossines sont les plus abondantes : les témoins s'y infestaient entre 14 et 23 jours.

5° Contrôles

Des gouttes épaisses étaient faites tous les 2 jours sur l'ensemble du troupeau. Des frottis étaient faits uniquement sur les animaux trouvés positifs sur les gouttes épaisses, dans le but de

déterminer avec précision l'espèce de trypanosome.

Chaque mois les animaux étaient pesés de manière à suivre leur état général.

II. — RÉSULTATS

Vingt-quatre bouvillons répartis en 4 lots ont été traités avec les formules A, B, C et D. En plus, 8 animaux non traités servaient de témoins.

1° Réactions locales

Quelle que soit la formule utilisée, les réactions locales ont toujours été minimales, ne dépassant pas 5 cm de diamètre, et aucune différence caractéristique n'a pu être notée entre les réactions provoquées par les 4 formules. Ceci peut être dû au fait que les injections ont été faites sous la peau du fanon, dont la réactivité est très faible.

2° Propriétés préventives

Les résultats sont donnés dans le tableau I.

On peut en conclure que :

1. — Quelle que soit la préparation utilisée, la durée de protection a été très faible puisque, suivant les lots, les moyennes des durées de protection ont varié entre 39 et 46 jours, alors que l'on admet généralement que le pro-salt protège au moins deux mois.

2. — Les traitements ont cependant eu une certaine action puisque les témoins se sont infectés entre 14 et 23 jours (moyenne 18 jours).

3. — Un animal du groupe B a été trouvé infecté par *T. vivax* 15 jours après le traitement. Tous les autres animaux ont été infectés par *T. congolense*, entre 29 et 60 jours. Ceci confirme la plus grande activité de l'antrycide sur *T. congolense* que sur *T. vivax*.

3° Discussion

L'échec de cette expérience prouve que les animaux ont été infectés par une souche partiellement résistante à l'Antrycide : ces essais ont en effet été réalisés dans une station qui, depuis 1956, sert aux essais des nouveaux médicaments trypanopréventifs : le Prothidium, les moranylates d'Ethidium et de Metamidium y ont successivement été expérimentés et on sait que les diverses

TABLEAU I

TRAITEMENT	N°	JOURS		Moy.
		50	100	
PS + H 500 u.	4	■		39
	2	■		
	6	■		
	5	■		
	3	■		
	1	mort		
PS + H 1000 u.	9	■ v		38
	10	■		
	8	■		
	12	■		
	11	■		
	7	mort		
PS + H 2000 u.	14	■		45
	15	■		
	18	■		
	13	■		
	16	■		
	17	■		
PS	21	■		46
	22	■		
	19	■		
	20	■		
	24	■		
	23	■		
TEMOÏNS	27	■		18
	30	■		
	28	■		
	32	■		
	31	■		
	29	■		
25	■			
26	■			

PS = Prosalt
v = T. vivax

H = Hyaluronidase

phénanthridines donnent les résistances croisées avec l'Antrycide.

Une deuxième expérience a donc été entreprise, sur un nouvel emplacement, où aucun traitement trypanocide n'a été pratiqué.

DEUXIÈME ESSAI A LA STATION DE ZOUKORO

L'emplacement choisi pour ce nouvel essai, est situé à une quinzaine de km au nord de la station de Bewiti, dans un ensemble forestier nettement séparé. Aucun bétail domestique n'existait dans cette région.

I. — TECHNIQUE D'ÉTUDE

1° Le médicament

A la différence de ce qui fut fait dans l'expérience précédente, nous n'avons pas utilisé de mélange Antrycide-hyaluronidase préparé à l'avance, mais de l'Antrycide pro-salt RF*, auquel, au moment de l'emploi, nous avons ajouté des quantités variables de hyaluronidase (Hyalase Bengel).

2° Les traitements

La posologie, tant pour le pro-salt d'Antrycide que pour la hyaluronidase, a été identique à celle utilisée dans le premier essai. Par contre, les injections ont été faites sur les faces latérales de l'encolure, par voie sous-cutanée.

3° Les animaux d'expérience

Même type d'animaux que pour l'expérience de Bewiti.

4° Conditions d'infestation

Les conditions extérieures sont sensiblement les mêmes qu'à Bewiti, mais les glossines (*G. fusca*) sont nettement moins nombreuses. De plus ce nouvel essai a été réalisé pendant la saison sèche : la densité des glossines était faible et les conditions d'infestation beaucoup moins sévères qu'à Bewiti : les animaux témoins s'y

* Quinapyramine chlorure : 2 parties.

Quinapyramine sulfate : 3 parties.

infectaient, en moyenne, en 31 jours au lieu de 18 jours à Bewiti.

5° Contrôles

Identiques à ceux réalisés dans la première expérience.

TABLEAU II

TRAITEMENT	N°	REACTION		
		7 jours	1 mois	2 mois
Pro-salt +	1	++	+	+
	2	0	+	+
	3	++	+	+
	5	+	+	0
	20	+	+	+
500 u. Hyaluronidase	6	++	++	++
	7	++	+	+
	8	++	+	0
	9	+	+	0
	10	0	+	+
Pro-salt +	11	0	+	0
	12	+	+	+
	13	+	+	+
	14	++	abcès	0
	15	+	+	+
2.000 u. Hyaluronidase	16	+	++	++
	17	++	+++	+++
	19	+	++	+
	21	+	+	+

+ = réaction inférieure à 3 cm de diamètre
 ++ = réaction comprise entre 3 et 6 cm
 +++ = réaction d'un diamètre supérieur à 6 cm

II. — RÉSULTATS

Vingt bouvillons répartis en 4 lots ont été traités dans les conditions décrites dans le tableau III. En plus, 4 animaux non traités étaient joints, comme témoins, aux bouvillons d'expérience.

1° Réactions locales

Les réactions locales ont été faibles quoique plus marquées que dans la première expérience où les injections avaient été faites dans le fanon (tableau II).

Les différences entre les divers groupes d'animaux ne paraissent pas significatives. On peut juste noter que dans le lot traité au pro-salt seul, une réaction assez importante a été notée chez l'animal 17.

TABLEAU III

TRAITEMENT	N°	JOURS		Moy.
		50	100	
PS + H 500 u.	5 1 2 3 20			74
PS + H1000 u.	6 10 8 9 7			78
PS + H 2000 u.	12 14 15 11 13			71
PS	16 21 17 19 18			75
TEMOINS	22 23 24 25			31

PS = Prosalt

H = Hyaluronidase

2° Propriétés préventives

Les résultats sont donnés dans le tableau III.

1. — Alors que les animaux non traités se sont infectés en moyenne en 31 jours (entre 17 et 52 jours), chez les animaux traités, cette valeur moyenne a toujours été supérieure à 70 jours (extrêmes 49 et 90 jours).

Dans cette nouvelle expérience, le pro-salt a donc eu une action certaine.

2. — Tous les trypanosomes observés appartenaient à l'espèce *T. congolense*.

3. — L'adjonction de hyaluronidase au pro-salt d'Antrycide n'a pas eu d'action notable sur la durée de la protection.

3° Discussion

Dans cette expérience le pro-salt d'Antrycide a eu une action comparable à celle que l'on admet couramment (environ 2 mois de protection). Par contre la hyaluronidase n'a pas donné les résultats qu'on pouvait espérer.

Nous avons pensé que cet échec pouvait être attribué à une perte rapide de l'activité de la hyaluronidase sous l'influence des conditions climatiques. Pour vérifier cette hypothèse, des prélèvements ont été envoyés aux laboratoires de recherches de l'I. C. I. qui nous ont confirmé que « l'analyse avait montré que l'activité de diffusion de la hyaluronidase avait été perdue ».

CONCLUSION

La hyaluronidase est donc beaucoup trop fragile pour pouvoir être utilisée d'une manière pratique dans les conditions tropicales. On doit également noter que le prix de revient relativement élevé de cet enzyme aurait fortement limité ses possibilités d'emploi.

En fonction de ces données, de nouveaux essais vont être entrepris, en utilisant des produits plus stables et moins onéreux que la hyaluronidase.

Institut d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux. Centre de recherches sur les trypanosomiasis animales. Bouar (R.C.A.)

SUMMARY

Trials on the combination Anthrycide pro-salt-Hyaluronidase as a protective drug against bovine trypanosomiasis

Trials were carried out with hyaluronidase with a view to suppressing the local fibrous reaction which often occurs after the injection of anthrycide prosalt. This enzyme did not sensibly affect the curative efficiency of the prosalt or alter the duration of the protection in any marked degree. This check being due to the loss of activity of the hyaluronidase, the author concludes that it is too unstable for use in current tropical practice. Other trials to the same end will be made with other drugs.

RESUMEN

Prueba de prevención de las tripanosomiasis bovinas con la asociación Antrícida pro-salt-Hialuronidasa

Se han emprendido pruebas con la hialuromidasa con miras a suprimir la reacción local que se produce después de la inyección de Antrícida pro-salt. Esta enzima no efecta para nada la actividad curativa de dicho producto y su agregación no ha afectado notablemente la duración de la prevención. Este fracaso se debe a la pérdida de actividad de la hialuronidasa y el autor llega a la conclusión de que esta enzima es demasiado frágil para ser utilizada corrientemente en clima tropical. Estas pruebas se reanudarán con otros productos.

BIBLIOGRAPHIE

DAVEY (D. G.) et MOORES (H.), **Protection accrue contre l'infection par *Trypanosma congolense* des bovins traités par l'Antrycide-hyaluronidase.**

Communication personnelle, 22 décembre 1959,

Imperial Chemical Industries Limited, Pharmaceuticals Division,

Research Department, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire.