

ZV0000544

ACTA TROPICA
Separatum Supplementum 9 (1966)

CIBA 32644-Ba,
tests de toxicité effectués sur petits ruminants
domestiques

S. GRÉTILLAT

VERLAG FÜR RECHT UND GESELLSCHAFT AG. BASEL

L'éditeur acquiert le droit exclusif de reproduction ou de traduction de toutes les publications. Il n'est pas permis sans autorisation formelle de la rédaction et de l'éditeur de reproduire les articles ou des parties par une reproduction photo-mécanique (photocopie, microcopie). Les auteurs seuls sont responsables du contenu des articles.

Printed in Switzerland
© Copyright 1966 by Verlag für **Recht** und Gesellschaft AG., Basel
Druck von Friedrich Reinhardt AG., **Basel**

CIBA 32644-Ba, tests de toxicité effectués sur petits ruminants domestiques

S. GRÉTILLAT*

Le pouvoir antibilharzien du CIBA 32644-Ba a été évalué en 1964 au Laboratoire national de Recherches vétérinaires de Dakar sur des ovins et des caprins en provenance de la République Islamique de Mauritanie et atteints de schistosomiase intestinale. Ces tests d'efficacité ont été réalisés sur 35 animaux et ont permis de déterminer la dose curative pour le mouton et la chèvre : 25 milligrammes par kilo de poids par jour pendant 10 jours consécutifs ; cette posologie permettant une guérison parasitologique de l'animal (GRÉTILLAT, 1965).

Parallèlement à ces recherches, des essais de toxicité ont été faits avec le même produit administré à 12 animaux vierges d'infestation à des doses croissantes allant jusqu'à trois fois la dose curative.

Tout dernièrement enfin, 10 brebis gestantes et suitées ont été traitées au CIBA 32644-Ba à raison de 25 mg/kg/jour pendant 10 jours, pour recherche de la toxicité éventuelle de ce produit pour le fœtus âgé de 3 à 4 mois et pour le jeune à la mamelle.

Une autre expérimentation est en cours sur brebis pleines traitées au cours du premier mois de gestation.

Dans la présente note, nous donnons les résultats obtenus au cours de ces tests de toxicité faits sur ovins et caprins.

Expérimentation réalisée sur des mâles adultes (ovins et caprins)

Les 12 animaux d'expérience sont indemnes de schistosomiase et leur état général est satisfaisant.

* Laboratoire national de recherches vétérinaires, Service d'helminthologie, Dakar/Sénégal.

TABLEAU 1
Tests de toxicité sur mâles

Dose mg/kg.	durée adminis- tration jours	date fin traitement	date autopsie	poids initial kilos	poids 10 jours après kilos	poids au jour de l'autopsie kilos	Lésions			
							Testicules Spermatogénèse	Epididyme Spermatozoïdes	Foie	Rein
75	5	8-2-64	19-2-64	23	23,300	22,900	diminution légère	rares	hépatite inst. sub- aiguë	N.
50	5	5-2-64	23-3-64	23,700	22	23	N.		N.	N.
50	10	13-2-64	18-3-64	17,250	17,900	17,350	N.		N.	N.
50	10	13-2-64	3-3-64	11,550	10,700	11	N.		N.	N.
40	5	8-2-64	18-2-64	16,700	16,550	16,450	inéga- le d'un tube à l'autre		N.	N.
40	5	8-2-64	3-3-64	15,900	15,700	15,800	N.		N.	N.
40	10	13-2-64	24-2-64	22	24,400	23,200	inéga- le et faible		N.	N.
40	10	13-2-64	9-3-64	19	20	18,800	N.		N.	N.
25	10	13-2-64	24-2-64	21,850	22,100	20,400	inéga- le et faible	absence		N.
25	10	13-2-64	23-3-64	21,500	21,200	20,200	N.		N.	
20	10	13-2-64	24-2-64	17,900	18,500	17,900	N.		N.	N.
20	10	13-2-64	21-3-64	26,100	26,400	25,100	N.			N.

Ils sont répartis en 7 lots (5 de 2 animaux et 2 de 1 animal) auxquels sont administrés des doses de 20 mg/kg/jour pendant 10 jours, 25 mg/kg/jour pendant 10 jours, 40 mg/kg/jour pendant 5 jours, 40 mg/kg/jour pendant 10 jours, 50 mg/kg/jour pendant 5 jours, 50 mg/kg/jour pendant 10 jours et 75 mg/kg/jour pendant 5 jours (voir tableau n° 1).

L'administration du produit *per os* est faite tous les matins entre 10 et 11 heures, les animaux n'étant soumis à aucune diète préalable et abreuvés en cours d'après-midi.

Les sujets en expérience sont mis sous surveillance pour étudier leur comportement pendant toute la durée du traitement, pesés régulièrement puis autopsiés 15 à 30 ou 40 jours après le début des tests (tableau n° 1), pour examen des viscères et prélèvements d'organes destinés à l'étude histologique des lésions éventuelles qu'aurait fait apparaître le CIBA 32644-Ba. En particulier, influence sur la spermatogénèse, possibilité d'altération des tissus rénal et hépatique.

Résultats obtenus

Pendant toute la durée de l'expérimentation, le comportement des animaux est normal. Il n'est pas possible de mettre en évidence une chute sensible de poids même chez les sujets traités aux doses de 40 et 50 mg/kg/jour pendant 10 jours.

Cependant chez un bouc et un mouton traités respectivement à raison de 75 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour pendant 5 jours, on observe un appétit capricieux pendant les huit premiers jours avec refus d'abreuvoir, puis tout redevient normal sans aucun dérèglement intestinal.

L'examen des coupes histologiques d'organes prélevés aux autopsies de contrôle donne les résultats suivants :

Foie

Le bouc traité à raison de 75 mg/kg/jour pendant 5 jours présente une légère hépatite interstitielle subaiguë due peut-être à une action toxique du produit, l'animal a été sacrifié 11 jours après la fin du traitement.

Rein

Même chez des sujets autopsiés cinq à dix jours après la fin de la période d'administration du produit, l'histologie ne révèle rien d'anormal.

Si chez le singe et la souris (LAMBERT, 1964), le CIBA 32644-Ba provoque des lésions au niveau des tubuli rénaux chez le petit

ruminant, des doses de 75 mg/kg/jour pendant 5 jours et de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours, ne modifient pas l'aspect histologique du tissu rénal.

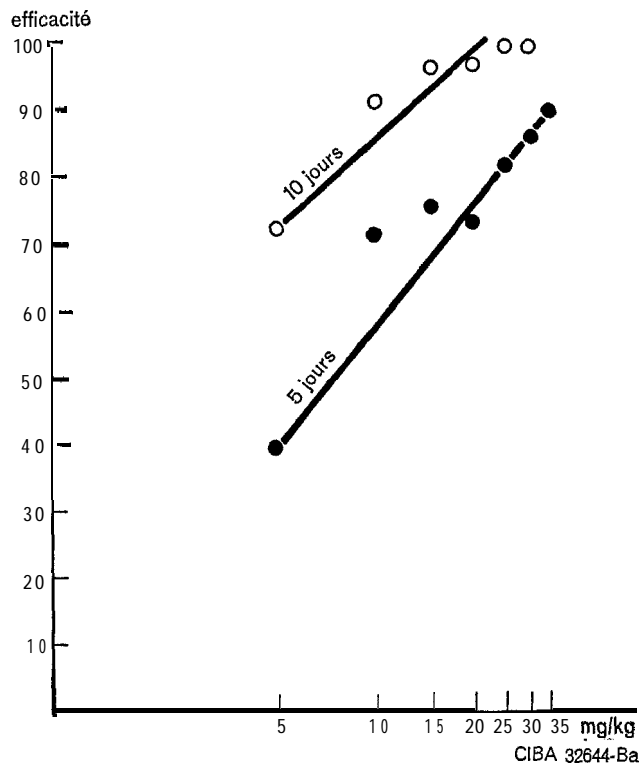
Testicules

Les résultats concordent avec ceux obtenus chez la souris et chez le singe par LAMBERT, HESS et SINARI en 1965.

D'après l'examen des coupes histologiques de testicules des animaux autopsiés 15 à 40 jours après la fin du traitement, il y aurait une diminution ou une inhibition passagère de la spermatogénèse pendant une quinzaine de jours, l'activité testiculaire redevenant normale au bout de 30 à 40 jours.

Ces résultats sont résumés dans le tableau n° 1.

Ces tests de toxicité montrent que des doses de 50 mg/kg/jour administrées pendant 10 jours consécutifs (deux fois la dose reconnue curative) n'amènent aucun trouble toxique. Une inhibition



Graphique I. Efficacité du CIBA 32644-Ba dans le traitement de la bilharziose intestinale des ovins et des caprins.

ou une diminution passagère de la spermatogénèse avec légère atteinte de l'épithélium germinatif, se produit au cours de la première décade suivant le traitement, mais ces lésions sont réversibles.

Tests de toxicité effectués sur des femelles gestantes et suitées de petits ruminants domestiques

Cette expérimentation avait pour but la recherche d'une toxicité éventuelle du CIBA 32644-Ba pour le fœtus âgé de 3 à 4 mois et pour les jeunes à la mamelle.

Prévue au départ pour être menée sur brebis et chèvres, elle n'a pu être réalisée que sur brebis, les chèvres achetées sur des marchés locaux ayant toutes avorté dans les quelques jours qui ont suivi leur mise en stabulation. Accidents dus sans doute au changement brusque d'habitat, d'environnement et d'alimentation chez des animaux habituées à une divagation permanente.

Après quelques semaines de surveillance et d'adaptation, les femelles ont été soumises à un traitement au CIBA 32644-Ba à raison de 25 mg/kg/jour pendant 10 jours consécutifs, dose reconnue curative lors des premiers essais d'efficacité faits sur petits ruminants domestiques (GRÉTILLAT, 1965).

Résultats obtenus

Au cours de ces essais, même chez les femelles traitées au CIBA 32644-Ba avant la naissance de l'agneau et en début de lactation (tableau n° 2) aucun accident (avortement, mort de jeune) n'a été relevé.

Dans le graphique n° 2, où sont indiquées les variations de poids des animaux en expérience (mères et jeunes), il est pratiquement impossible de déceler une perte de poids à la suite du traitement de la mère par le CIBA 32644-Ba.

Un fléchissement normal est constaté après la mise bas et pendant l'allaitement. Il est suivi d'une remontée graduelle après le sevrage.

Chez les agneaux, le poids croît graduellement pendant la lactation puis s'établit un palier correspondant à la première semaine suivant le sevrage, la courbe redevenant ascendante par la suite.

Les agneaux dont les poids sont très inférieurs à la moyenne sont des animaux ayant contracté une coccidiose intestinale à la mamelle qui est passée à l'état aigu, sitôt le sevrage. Ce sont également des animaux dont les mères étaient mauvaises laitières.

TABLEAU 2

Brebis traitées à raison de 25 mg/kg/jour/10 jours

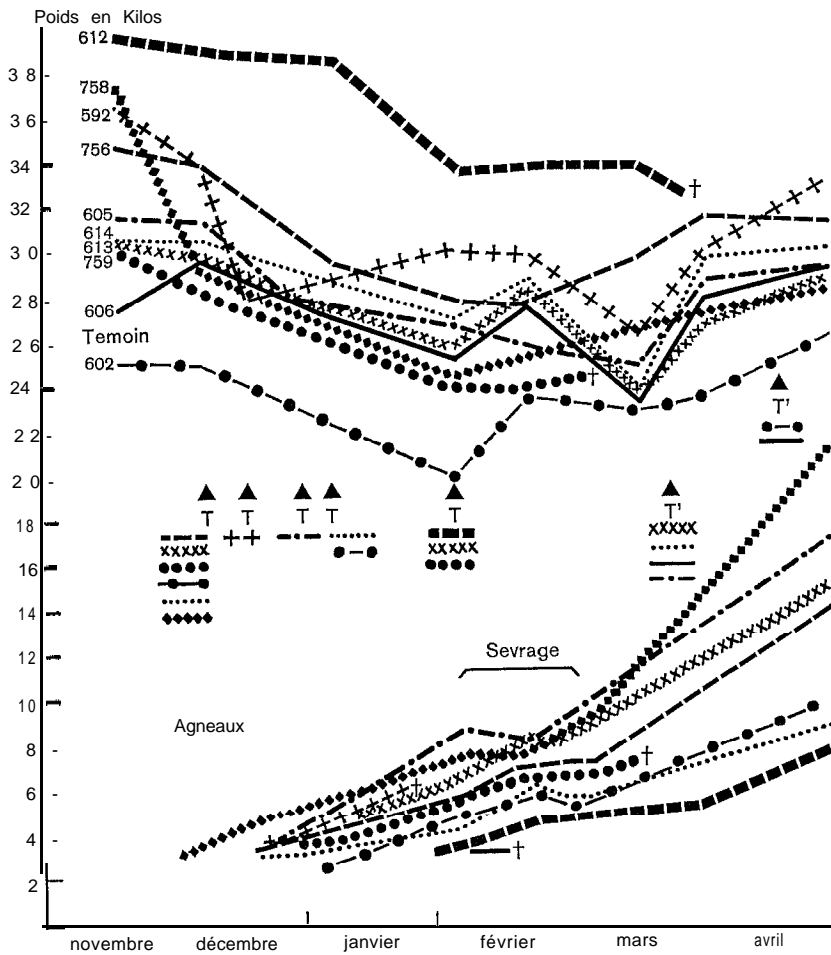
No des animaux	Dates traitement avant mise bas	Dates mises bas	Dates traitement après mise bas	Observations
756	7-12-64	20-12-64		Traitée en fin de gestation
758		30-11-64	7-12-64	Traitée début d'allaitement
759	7-12-64	27-12-64	6-2-64	Traitée avant mise bas et en cours d'allaitement
592		14-12-64	17-12-64	Traitée dès la mise bas
614	7-12-64	19-12-64	5-1-65	Traitée avant mise bas et pendant allaitement
613	7-12-64	10-1-65	8-2-65	-id-
612		28-1-65	8-2-65	Traitée pendant allaitement
605		23-12-64	29-12-64	Traitée en début de lactation
602	7-12-64	4-1-65	5-1-65	Traitée un mois avant mise bas et au début de la lactation
606		6-2-65		Témoin non traité

Ce retard à la croissance ne peut donc être attribué à un effet toxique du CIBA 32644-Ba.

Ces résultats concordent avec ceux obtenus par LAMBERT en 1964 sur souris gestantes et allaitantes.

Résumé et conclusion

Le pouvoir schistosomicide du CIBA 32644-Ba est prouvé au cours d'essais faits sur petits ruminants. C'est un excellent anti-bilharzien.



Graphique II. Courbes de poids. T = Traitement de 10 jours avec CIBA 32644-Ba (25 mg/kg/jour). T' = Traitement identique à T mais sur brebis gestante, trois semaines après la saillie. † = Sujet mort en cours d'expérimentation. 756 = Marque des animaux (brebis).

Administré *per os* à raison de 25 mg/kg/jour pendant 10 jours consécutifs, il débarrasse l'animal de tous ses parasites et de leurs pontes.

50 mg/kg/jour pendant 10 jours (deux fois la dose reconnue curative) ne provoquent qu'un amaigrissement de courte durée avec une inhibition ou une diminution passagère de la spermatogénèse qui redevient normale 30 à 40 jours après le traitement sans laisser de lésions apparentes au niveau de la glande sexuelle.

Chez la femelle gestante de 3 à 4 mois et plus, il n'a pas d'effet abortif, la croissance du fœtus et la mise bas sont normales.

Le jeune animal à la mamelle dont la mère est traitée au CIBA 32644-Ba ne présente aucun signe d'intoxication et sa courbe de croissance est normale.

Summary and conclusion

Trials with CIBA 32644-Ba in small ruminants have shown that the drug has an excellent schistosomicidal effect.

After oral treatment for 10 consecutive days with a dose of 25 mg/kg daily, the animals were found to be free from parasites and eggs.

The only side-effects caused by a dose of 50 mg/kg given daily for 10 days (twice the accepted therapeutic dosage) were transitory emaciation and a short-lived inhibition or diminution of spermatogenesis, which reverted to normal 30-40 days after treatment without leaving any visible lesions in the testis.

No abortifacient effect was observed in females during the 3rd-4th month of gestation, or later; growth of the foetus and parturition were normal.

The milk of dams treated with CIBA 32644-Ba had no toxic effect on the young, the growth rate of which was normal.

Références

- GRÉTILLAT, S. (1965). Valeur schistosomicide d'un nouveau dérivé aminonitrothiazole, le CIBA 32644-Ba ou A.N.T. — Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop. 18, 59-72.
- LAMBERT, C.; HESS, R. & SINARI, V. S. P. (1965). Action du CIBA 32644-Ba sur la spermatogénèse. — Acta Tropica 22, 155.
- LAMBERT, C. (1964). Addendum aux notes d'orientation CIBA. — 21-3/Dr Lam/Sc. 14.9.1964. Dept. Biol.