

# Pharmacologie ; Toxicité ; Tolérance

Objekttyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **23 (1966)**

Heft 1

PDF erstellt am: **09.08.2024**

## **Nutzungsbedingungen**

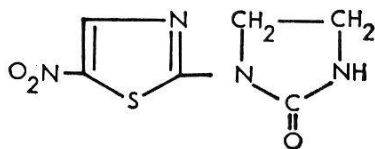
Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.



Il se présente sous forme d'une poudre jaune, pratiquement insoluble dans l'eau, colorant en brun l'urine des animaux qui l'absorbent. Son poids moléculaire est de 214.

Les résultats du screening général ont montré 3 groupes de composés ayant une activité intéressante :

- les nitroimidazoles, action trichomonacide ;
- les nitrofuranes, action antibactérienne et antischistosomienne ;
- les nitrothiazoles, dont les propriétés antiamibiennes et antischistosomiennes furent plus particulièrement étudiées.

Parmi les nitrothiazoles étudiés, seul le groupe nitrothiazolyl-imidazolidinone se met en évidence pour ses propriétés antischistosomiennes et antiamibiennes tissulaires. La spécificité du groupe chimique est moins prononcée pour l'action antiamibienne que pour l'action antischistosomienne.

### III. Pharmacologie — Toxicité — Tolérance

#### A. Pharmacologie

Chez le lapin narcotisé, le CIBA 32644-Ba entraîne à la dose de 3 mg/kg i.v. une chute légère et transitoire de la pression artérielle, sans modification de la réactivité circulatoire vis-à-vis de l'adrénaline, de l'acétylcholine et de l'hypertensine. Chez le chien non narcotisé, on n'observe pas non plus d'effet cardio-vasculaire jusqu'à  $2 \times 10$  mg/kg i.v. (pression artérielle, fréquence cardiaque, ECG). Ni chez le chat, ni chez le chien narcotisés, le débit coronarien et le débit cardiaque ne sont modifiés jusqu'à la dose de 10 mg/kg i.v. Le rat, rendu hypertendu par la méthode de Goldblatt, ne voit sa pression artérielle pratiquement pas modifiée jusqu'à la dose de 100 mg/kg/jour p.o., pendant 11 jours.

De même, le CIBA 32644-Ba est sans effet notable sur la respiration du lapin narcotisé jusqu'à 30 mg/kg i.v., mais chez le même animal normal, il inhibe la respiration dès 30 mg/kg i.v. Il ne montre pas de propriétés anticonvulsives (antagonisme contre la strychnine) ou analgésiques (stimulation thermalgésique) chez la

souris jusqu'à la dose de 300 mg/kg p.o. Il n'exerce pas d'antagonisme contre les stimulations psychomotrices dues à la mescaline, jusqu'à la dose de 200 mg/kg p.o. Il n'a pas de propriétés antipyrétiques chez le lapin jusqu'à 10 mg/kg i.v., ou laxatives chez la souris jusqu'à 1000 mg/kg p.o. et le rat jusqu'à 250 mg/kg p.o. Enfin, il ne montre pas « *in vitro* » d'effet histaminolytique sur l'intestin du cobaye, jusqu'à la concentration de 10  $\gamma$ /ml.

Ainsi le CIBA 32644-Ba est pratiquement dépourvu d'effet pharmacodynamique sur les systèmes cardiovasculaire et nerveux central surtout, et aussi sur la musculature lisse (BEIN, 93).

## B. Toxicité et tolérance

### a) Toxicité aiguë

Le produit CIBA 32644-Ba est relativement peu toxique et les valeurs suivantes de mortalité furent relevées chez la *souris* et le *rat* après son administration orale ( $LD_{50}$  = dose qui tue 50 % des animaux).

TABLEAU 1

Doses mg/kg p.o.	Mortalité	
	Souris	Rat
250	—	0/10
500	0/6	3/10
1000	1/6	5/10
2000	5/6	9/10
3000	6/6	10/10
$LD_{50}$ mg/kg p.o.	$1400 \pm 240$	$900 \pm 160$

Chez ces animaux, les symptômes d'intoxication sont caractérisés par des convulsions tonico-cloniques et une mort tardive.

Chez le *lapin*, la dose de 100 mg/kg i.v. est mortelle après avoir entraîné de l'hyperréflexie et des convulsions toniques et cloniques. Il en est de même chez le *chien* où la dose de 60 mg/kg i.v. est également létale (TRIPOD, 93).

### b) Toxicité à terme

Donné pendant 5 jours consécutifs à raison de 100 mg/kg p.o., le CIBA 32644-Ba n'entraîne aucune mortalité dans un groupe de 30 rats ; la croissance fut absolument normale pendant 30 jours,

la formule sanguine rouge et blanche fut normale aussi bien qualitativement que quantitativement.

Dans d'autres séries d'essais, des groupes de 12 rats reçurent chaque jour pendant 4 semaines, 10, 30 et 90 mg/kg p.o. ; ces doses représentent respectivement 1/90, 1/30 et 1/10 de la LD<sub>100</sub>. Ce n'est qu'à partir des doses journalières de 30 et surtout 90 mg/kg que l'on peut observer une certaine mortalité, un arrêt de croissance, une certaine lymphocytose.

4 chiens (2 mâles et 2 femelles) reçurent par voie orale, chaque jour et pendant 4 semaines, 20 mg/kg du produit, alors que 2 chiens reçurent par voie i.v., chaque jour pendant 3 semaines, 10 mg/kg d'une suspension à 10 % dans du polyéthylène glycol 400.

Les doses de 10 mg/kg/jour i.v. et 20 mg/kg/jour p.o. n'entraînent aucune modification de l'état général des animaux, du poids de leurs organes principaux (foie, rein, cœur, rate, testicule, ovaire, surrénale, thyroïde), de leur formule sanguine rouge et blanche ; les urines restèrent normales et une légère leucopénie fut notée (TRIPOD, 93).

Les examens biochimiques chez le chien n'ont montré aucune modification de la phosphatase alcaline, du taux des protéines et du glucose dans le sérum. Une légère élévation irrégulière du taux des transaminases SGPT/SGOT et une rétention de la BSPH légèrement augmentée chez les 2 femelles furent notées (STAEHELIN, 93).

4 singes rhésus furent traités avec des doses orales de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours et 4 autres animaux avec 100 mg/kg/jour pendant 10 jours. 2 rhésus servirent de témoins. Les tests ont été pratiqués avant et 24 heures après la fin du traitement.

Le poids des animaux n'a pas varié sensiblement, quand ils reçurent 50 mg/kg/jour, alors qu'un amaigrissement de 2 à 300 g fut noté (pour un poids total d'environ 3 kg), quand ils reçurent 100 mg/kg/jour. Aucun changement significatif ne fut noté, dans les 2 groupes, quant à la formule sanguine rouge et blanche, à la vitesse de sédimentation globulaire, à la réaction au thymol, à la précipitation au ZnSO<sub>4</sub>, à la bilirubine sérique totale, directe et indirecte.

En outre, 2 femelles du groupe à raison de 100 mg/kg/jour montrèrent une élévation de la SGPT (29 à 78 et 29 à 99), celle-ci n'étant pas modifiée chez les 2 mâles du même groupe et chez les 4 animaux traités à raison de 50 mg/kg/jour.

Les urines ne montrèrent aucune modification dans le premier groupe, alors que 3 animaux sur 4 du second groupe montrèrent une réaction positive à l'albumine et au sucre après le traitement, 2 des érythrocytes et un des leucocytes dans le sédiment urinaire (LEITHEAD, 93).

### c) Histologie

Chez le *chien*, les organes suivants ont été examinés au point de vue histologique : hypophyse, surrénale, thyroïde, parathyroïde, testicule ou ovaire, prostate, pancréas, thymus, ganglions lymphatiques, cœur, poumons, foie, vésicule biliaire, rate, reins, urètre, vessie, œsophage, estomac, intestin grêle, colon, utérus, diaphragme, peau, rétine, cerveau, moelle épinière et moelle osseuse.

Tous les organes, sauf l'hypophyse et le pancréas, ont été fixés au liquide de Susa. Les préparations à la paraffine ont été colorées à l'hémalum éosine ou au PAS. L'hypophyse et le pancréas (fixés dans le liquide de Bouin) ont été colorés à l'hémalum ou à l'aldéhyde-fuchsine. Une partie du foie a été fixée au liquide de Gendre et colorée au PAS, pour la mise en évidence du glycogène. Une partie du foie, du rein, de la surrénale, des testicules, des ovaires et du cœur a été fixée à la formaline et coupée par réfrigération pour mettre en évidence les graisses avec le « Oil Red O ».

#### Résultats

En dehors de l'étude histologique des testicules (voir chapitre spécial à ce sujet), aucun changement pathologique attribuable à la préparation ne fut décelé dans les organes principaux (foie excepté) des animaux testés. Ceci est particulièrement vrai pour le tissu lymphatique, les ovaires, le myocarde, les reins et la muqueuse de l'intestin grêle. Par contre, le foie montrait une légère infiltration grasseuse centrolobulaire, une vacuolisation augmentée du cytoplasme épithélial et une dilatation augmentée des sinusoides. Les cellules de Kupffer étaient partiellement infiltrées de graisses et présentaient des dépôts pigmentaires d'hémossidérine. Ces altérations histopathologiques du foie n'ont que peu de signification, car on trouve également chez les contrôles des altérations centrolobulaires. On peut dire simplement que les altérations trouvées sont qualitativement du même ordre, mais sont un peu plus prononcées chez les animaux traités.

Chez le *singe* traité, l'histologie ne montra aucune différence comparée à celle des contrôles pour les organes suivants examinés : surrénale, hypophyse, thyroïde, ovaire, glande sous-maxillaire, pancréas, thymus, ganglions lymphatiques, myocarde, poumons, foie, rate, intestin grêle, muscles squelettiques, cerveau, moelle osseuse. Par contre, les animaux traités et autopsiés 48 heures après la fin du traitement ont montré des lésions de néphrose aiguë, qui ont évolué vers une restitution très marquée chez les animaux autopsiés 34 jours après la fin du traitement, où ne per-

sistaient que quelques zones cicatricielles dans la région corticale (HESS, 93).

Chez les *petits ruminants* (ovins, caprins) des doses doubles de la dose 100 % active, soit 50 mg/kg/jour pendant 10 jours ne provoquent pas de lésions rénales ou hépatiques (50).

Des essais préliminaires de toxicité chronique sur le chien (Rapport Interne CIBA, TRIPOD, 1965), ont montré qu'on peut observer, chez certains animaux, une leucopénie avec érythropénie, plaquettopénie et réticulopénie. Les chiens qui en moururent avaient une tendance hémorragipare.

Les lésions hépatiques et *sanguines* chez le chien, *rénales* chez le singe ne furent observées que dans ces espèces ; chez l'homme aucune incidence toxique ne fut décelée ni sur le foie, ni sur les reins (voir chapitre clinique).

#### d) Action comparative de 3 antibilharziens sur le tissu hépatique

L'idée de tester un produit actif, quant à sa toxicité éventuelle, sur des animaux infestés par le parasite qu'on cherche à combattre, et de comparer les résultats à ceux obtenus sur les mêmes animaux vierges d'infestation, nous a paru digne d'intérêt et riche d'enseignement. Ceci permet de différencier quelque peu les éventuels effets toxiques de la substance elle-même, de ceux qui pourraient appartenir à la destruction parasitaire.

Les 3 substances antischistosomiennes étudiées dans cet essai furent :

CIBA 32644-Ba : 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone,

CIBA 17581-Ba : 1- $\beta$ -diéthylaminoéthylamino-4,6,8-triméthyl-5-azathioxanthone, hydrochloride,

Tartre émétique.

Elles furent appliquées à doses curatives antischistosomiennes, chez des souris non infestées, infestées de 5 semaines (avant la ponte) et de 8 semaines (ponte bien installée). L'étude a porté sur l'histologie comparative du foie, les animaux ayant été traités 5 jours de suite et autopsiés le 6<sup>ème</sup> jour après le début du traitement.

11 groupes de 5 animaux furent composés de la façon suivante :

Gr. 1 :	CIBA 32644-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris non infestées
Gr. 2 :	CIBA 32644-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris inf. de 5 semaines
Gr. 3 :	CIBA-32644-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris inf. de 8 semaines
Gr. 4 :	CIBA 17581-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris non infestées
Gr. 5 :	CIBA 17581-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris inf. de 5 semaines



Gr. 6 :	CIBA 17581-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris inf. de 8 semaines
Gr. 7 :	tartre émétique	10 mg/kg/jour, sous-cut. pendant 5 jours sur souris non infestées
Gr. 8 :	tartre émétique	10 mg/kg/jour, sous-cut. pendant 5 jours sur souris inf. de 5 semaines
Gr. 9 :	tartre émétique	10 mg/kg/jour, sous-cut. pendant 5 jours sur souris inf. de 8 semaines
Gr. 10 :	contrôle	souris infestées de 5 semaines, non traitées
Gr. 11 :	contrôle	souris infestées de 8 semaines, non traitées

*Résultats*

TABLEAU 2

Substance	Doses	Infestation	Résultats
32644	100 mg/kg/j./p.o./ 5 jours	aucune	Aucun changement histologique du tissu hépatique.
32644	do.	5 semaines	Chez 1 animal sur 5, foyers de nécrose hépatique.
32644	do.	8 semaines	Vers adultes ♂ et ♀ dans les veinules. Granulomes périovulaires d'aspect identique à ceux des contrôles. Aucun foyer de nécrose.
17581	100 mg/kg/j./p.o./ 5 jours	aucune	Aucun changement histologique du tissu hépatique.
17581	do.	5 semaines	Foyers de nécrose disséminés chez 3 animaux sur 5.
17581	do.	8 semaines	Foyers de nécrose chez 5/5 animaux. Vers adultes dans les vaisseaux.
Tartre émétique	10 mg/kg/j./ss. cut./ 5 jours	aucune	Vacuolisation augmentée avec tuméfaction trouble des cellules épithéliales.
Tartre émétique	do.	5 semaines	Forte vacuolisation de l'épithélium hépatique. Nécrose disséminée chez 3/5 animaux.
Tartre émétique	do.	8 semaines	Foyers de nécrose chez 5/5 animaux. Vers adultes dans les vaisseaux.
Contrôle	—	5 semaines	Rares œufs avec légère réaction inflammatoire.
Contrôle	—	8 semaines	Granulomes nombreux centrés par les œufs.

Le nitrothiazolyl-imidazolidinone s'est révélé le moins toxique pour le tissu hépatique, par rapport aux autres antischistosomiens testés et appliqués à doses plus ou moins équivalentes ; ceci est surtout évident chez les animaux parasités (LAMBERT, 93).

#### e) Tolérance locale

En instillation à la concentration de 3 %, le CIBA 32644-Ba n'entraîne aucune irritation de la cornée du lapin. Une concentration de 10 %, dans du polyéthylène-glycol 400 en injection intra-veineuse, produit une réaction locale sous forme de phlébite avec nécrose ultérieure.

*In vitro* à la concentration de 0,1 % le produit entraîne une hémolyse non spécifique après 24 heures, sans précipitation des albumines sériques jusqu'à une concentration de 1 %.

Jusqu'à une concentration de 100  $\gamma$ /ml, le CIBA 32644-Ba n'entraîne aucune inhibition de croissance des fibroblastes isolés du cœur de poulet ; l'émétine inhibe cette croissance à une concentration de 1  $\gamma$ /ml déjà. Le CIBA 32644-Ba inhibe par contre, à une concentration de 10  $\gamma$ /ml, la migration leucocytaire *in vitro* (TRIPOD, 93).

#### f) Etude de la spermatogénèse (77, 50, 103, 111)

Lors de recherches sur le mode d'action antischistosomienne du CIBA 32644-Ba, l'examen histologique des gonades de *Schistosoma mansoni* mâle, prélevés chez des souris préalablement traitées, a montré une disparition des spermatozoïdes mûrs et une fragmentation grossière des cellules germinatives (120).

La littérature nous apprend d'autre part que certains nitro-furanes, nitro-thiazoles, di-nitro-pyroles, bis-(dichloroacétyl) diamines, esters sulfoniques peuvent, chez les rongeurs, provoquer une stérilité prolongée, sans affecter l'activité sexuelle. L'inhibition de la spermatogénèse est transitoire et réversible (3, 11, 24, 36, 43, 54, 59, 70, 81, 88, 89, 90, 92, 94, 104).

Ces faits nous ont incité à étudier histologiquement l'action inhibitrice de la spermatogénèse du CIBA 32644-Ba chez différentes espèces animales, l'étendue de cette action et à contrôler sa réversibilité fonctionnelle lorsque les souris étaient soumises à des doses antischistosomiennes pleinement actives.



## 1. Méthodes

Deux ordres de recherches furent entreprises :

- Etude portant sur l'*histologie* des testicules de différentes espèces animales traitées.
- Etude portant sur la *fertilité* d'animaux traités.

### Etude histologique

Chez le *rat*, on a comparé les testicules d'un groupe de 5 rats non traités, avec des groupes de 5 animaux traités à raison de 100 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs. L'autopsie fut pratiquée aux jours 0, 10, 20 et 30 après la fin du traitement.

Chez le *chien*, un testicule fut prélevé avant, l'autre après un traitement continu de 4 semaines, à raison de 20 mg/kg/jour.

Chez le *cynocéphale*, un testicule fut prélevé avant, l'autre le lendemain d'un traitement de 10 jours consécutifs à raison de 32 mg/kg/jour ; chez un autre animal, un testicule fut prélevé le jour après la fin d'un même traitement, l'autre 1 mois après.

Chez les petits *ruminants* (ovins, caprins) des doses de 25 mg/kg/jour p.o. pendant 10 jours (doses 100 % actives contre *Schistosoma curassoni*), de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours et 75 mg/kg/jour pendant 5 jours, ont été administrées à des boucs et béliers vierges d'infestation bilharzienne. Les animaux ont été sacrifiés 1 à 11 jours et 18 à 42 jours après la fin du traitement.

La fonction « *fertilité* » d'animaux traités fut jugée en comparant les capacités reproductrices de différents groupes de 20 couples de souris. L'accouplement des contrôles et des animaux traités s'est fait 3 jours après la fin du traitement, en cages séparées pour chaque couple ; les critères retenus furent la date de mise-bas, le nombre et la qualité des jeunes.

Sept groupes de 20 couples de souris furent formés de la façon suivante :

- Gr. 1 : 20 couples non traités servant de contrôles.
- Gr. 2 : 20 couples, où seules les ♀ furent traitées à raison de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours.
- Gr. 3 : 20 couples, où seules les ♀ furent traitées à raison de 100 mg/kg/jour pendant 10 jours.
- Gr. 4 : 20 couples, où seuls les ♂ furent traités à raison de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours.
- Gr. 5 : 20 couples, où seuls les ♂ furent traités à raison de 100 mg/kg/jour pendant 10 jours.
- Gr. 6 : 20 couples, où les ♂ et les ♀ furent traités à raison de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours.
- Gr. 7 : 20 couples, où les ♂ et les ♀ furent traités à raison de 100 mg/kg/jour pendant 10 jours.

## 2. Résultats

### Histologie

Chez le *rat*, on a trouvé une inhibition de la spermatogénèse *au jour 0*, avec persistance de spermatides mûrs dans les canicules séminifères chez 3 animaux sur 5.

*Au jour 10*, une inhibition marquée de la spermatogénèse a été observée chez 2 sur 5 animaux, avec atrophie de l'épithélium germinatif.

*Au jour 20*, apparaît une restitution avec apparition de spermatides atypiques à côté des spermatocytes.

*Au jour 30*, l'inhibition ne persiste que dans environ 20 % des canicules ; chez 2 sur 5 animaux, quelques foyers d'atrophie cicatricielle furent observés.

Chez le *chien*, soumis à un traitement continu pendant 4 semaines, on observa une inhibition nette de la spermatogénèse dans 9,6 % des canicules sur un total de 400 examinés ; il s'agissait d'une inhibition partielle sous forme de réduction des spermatocytes de deuxième ordre et d'une quasi disparition des spermatides.

Chez le *cynocéphale*, le testicule témoin (prélevé avant traitement) montre une succession régulière des éléments cellulaires de la série germinative, jusqu'à la formation des spermatozoïdes, nombreux dans la plupart des tubes séminifères.

Les *testicules prélevés le lendemain* du traitement de 10 jours montrent que la plupart des tubes séminifères ne contiennent plus d'éléments de la série germinative. Dans les tubes qui en contiennent encore, les éléments sont moins nombreux et montrent des variations morphologiques et tinctoriales, comme la formation d'éléments géants multinucléaires par fusion des spermatides. Aucune altération ne fut observée au niveau du tissu interstitiel et des cellules de Leydig.

*27 jours après la fin du traitement*, les cellules de la lignée germinative réapparaissent dans certains tubes séminifères, avec une succession plus ou moins régulière des éléments cellulaires jusqu'aux spermatides.

Chez la *souris*, YOKOGAWA (129) a également trouvé une inhibition histologique de la spermatogénèse, avec des doses de 50 à 100 mg/kg/jour pendant 10 jours ; il a observé des images de régénération du processus spermatogénique dès le 21<sup>ème</sup> jour déjà après le traitement.

Chez les *petits ruminants* (50), sur 3 béliers et 1 bouc traités à doses pleinement actives (25 mg/kg/jour pendant 10 jours) et autopsiés 9 jours après la fin du traitement, la spermatogénèse

était normale à l'examen histologique chez tous les animaux sauf un où l'on avait l'image de tubes séminifères au repos.

Sur 12 animaux traités avec 40, 50 et 75 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs et 20, 25, 40 et 50 mg/kg/jour pendant 10 jours, 6 furent autopsiés entre les 1<sup>er</sup> et 11<sup>ème</sup> jours après le traitement ; parmi eux 4 présentèrent une image histologique d'inhibition partielle de la spermatogénèse. 2 animaux autopsiés les 5<sup>ème</sup> et 11<sup>ème</sup> jours et 6 entre les 18<sup>ème</sup> et 42<sup>ème</sup> jours après le traitement présentèrent une image histologique normale du testicule.

#### Etude fonctionnelle de la fertilité

Le tableau 3 résume les résultats par groupe de 20 couples sur les critères du nombre de mise-bas, du nombre moyen de jours séparant l'accouplement de la mise-bas, du nombre moyen de jeunes par couple.

Le même lot de fabrication du CIBA 32644-Ba a servi à tester l'activité antischistosomienne sur souris infestées par *S. mansoni* ; on a trouvé que :

50 mg/kg/jour, pendant 7 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 40 %.  
 50 mg/kg/jour, pendant 9 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 75 %.  
 50 mg/kg/jour, pendant 12 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 100 %.  
 75 mg/kg/jour, pendant 5 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 80 %.  
 75 mg/kg/jour, pendant 7 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 100 %.  
 100 mg/kg/jour, pendant 5 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 85 %.  
 100 mg/kg/jour, pendant 7 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 100 %.

Il apparaît que :

Le nombre de mises-bas pour groupe de 20 couples n'est pratiquement pas modifié par le traitement. En effet, des variations de l'ordre de 25 %, en utilisant comme nous l'avons fait des souris ♀ vierges, doivent encore être considérées comme normales. Or, nos variations entre les différents groupes se situent entre 0 et 15 %.

Le nombre moyen de jeunes par couple reste du même ordre de grandeur dans les différents groupes.

Le nombre moyen de jours séparant l'accouplement de la mise-bas montre qu'il y a un retard de fécondation dans les groupes où les ♂ furent traités ; les différences entre les nombres moyens de jours des différents groupes par rapport au groupe contrôle sont les suivantes :

13,6 jours, quand les ♂ furent traités 10 jours avec 50 mg/kg/jour.  
 11,8 jours, quand les ♂ et ♀ furent traités 10 jours avec  
 50 mg/kg/jour.  
 27,8 jours, quand les ♂ furent traités 10 jours avec  
 100 mg/kg/jour.  
 16,4 jours, quand les ♂ et ♀ furent traités 10 jours avec  
 100 mg/kg/jour.

TABLEAU 3

Groupes 20 couples	Doses p. o. (mg/kg/ jours)	Durée (jours)	N. mises-bas par groupe de 20 couples	N. moyen de jours entre accouplement/ mise-bas	N. moyen de jeunes par couple	Remarques
Gr. 1 Contrôles	—	—	20	25,6	11,1	1 ♀ morte après mise-bas
Gr. 2 ♀ seules ttées	50	10	20	32,9	13,0	—
Gr. 3 ♀ seules ttées	100	10	19	33,5	10,0	1 ♀ morte avant mise-bas. 3 ♂ morts, non ttés
Gr. 4 ♂ seuls ttés	50	10	20	39,2	12,2	1 ♂ mort
Gr. 5 ♂ seuls ttés	100	10	19	53,4	12,4	1 ♀ non traitée morte avant mise-bas
Gr. 6 ♂ et ♀ ttés	50	10	20	37,4	11,6	1 ♂ mort
Gr. 7 ♂ et ♀ ttés	100	10	17	42,0	10,5	1 ♀ morte avant mise-bas. 1 ♂ mort avant fécondation possible *

\* 1 seul couple improductif sur une observation de 3 mois.

Le nombre moyen de jours séparant l'accouplement de la mise-bas varie peu par rapport aux contrôles non traités, pour les groupes où seules les ♀ furent traitées ; de même peu de différence entre les groupes où seuls les ♂ et ceux où les ♂ et les ♀ furent traités.

Qualitativement, les jeunes des groupes traités n'ont pas montré de différence par rapport aux jeunes des groupes non traités.

Sur les 280 parents utilisés (140 ♂ et 140 ♀), le taux de mortalité s'est élevé à :

$$2/60 \text{ ♂ et } 2/60 \text{ ♀} = 4/120 = 3,3 \text{ \% des animaux non traités.}$$

$$2/80 \text{ ♂ et } 2/80 \text{ ♀} = 4/160 = 2,5 \text{ \% des animaux traités.}$$

En outre, SHEEHAN (110), en conclusion de quelques essais sur le mode d'action inhibitrice de la spermatogénèse par le CIBA 32644-Ba, pense que le produit agit directement sur l'épithélium germinatif des testicules ; il n'agirait ni par un effet ischémiant, ni

par inhibition hypophysaire de la production d'hormone gonadotrope.

Chez *l'homme* enfin, DA SILVA (111) et PRATES (102) ont étudié le premier, l'évolution du spermatogramme, le second, l'évolution histologique par biopsies testiculaires échelonnées, Bien qu'il ne s'agisse pour l'instant que d'études encore préliminaires, il semble bien que l'inhibition de la spermatogénèse, sous l'influence du CIBA 32644-Ba à doses actives est loin d'être aussi marquée que chez l'animal. Fonctionnellement par l'étude du spermatogramme et histologiquement, la spermatogénèse n'est que peu influencée par le traitement lorsque l'examen est pratiqué dans les jours suivant la fin du traitement.

En conclusion, l'inhibition de la spermatogénèse par le CIBA 32644-Ba a été démontrée sur les plans histologiques et fonctionnels. La réversibilité de cette inhibition est fonctionnellement complète chez la souris, à des doses qui dépassent les doses antischistosomiennes pleinement actives pour l'espèce animale donnée. En plus, le traitement n'a aucune influence sur la capacité fertilisante des femelles traitées.

On peut envisager avec sérénité le traitement antiparasitaire chez l'homme, quant à son incidence inhibitrice de la spermatogénèse ; si l'on peut s'attendre à une stérilisation passagère, elle est réversible.

#### g) Action du lait de mères en traitement sur leurs jeunes (77)

Pour tester l'éventuelle influence toxique du lait sur les jeunes de souris femelles traitées pendant l'allaitement, on a isolé des mères encore jamais traitées avec leurs petits. Quatre groupes de 5 mères avec leurs jeunes furent formés et le taux de mortalité chez les jeunes fut observé.

Les mères furent traitées selon les schémas suivants :

- Gr. 1 : Contrôles sans traitement.
- Gr. 2 : 50 mg/kg/jour per os pendant 10 jours consécutifs.
- Gr. 3 : 75 mg/kg/jour per os pendant 7 jours consécutifs.
- Gr. 4 : 100 mg/kg/jour per os pendant 7 jours consécutifs.

#### Résultats

Aucune différence qualitative ne fut observée chez les jeunes se nourrissant sur des mères traitées, par rapport à ceux se nourrissant sur des mères non traitées.

GRÉTILLAT (51), dans des essais parallèles, a trouvé que le traitement à doses actives n'influençait pas, chez la brebis, les



TABLEAU 4

Groupes de 5 souris ♀ + jeunes	Doses (mg/kg/j)	Durée (jours)	N. total de jeunes avant timent	N. total de jeunes après timent	Taux de mortalité chez les jeunes
Groupe 1 Contrôles	—		67	62	7,5 %
Groupe 2	50 × 10 jours		53	52	1,9 %
Groupe 3	75 × 7 jours		40	38	5 %
Groupe 4	100 × 7 jours		71	69	2,8 %

périodes de fin de gestation et de lactation ; le produit n'eut pas d'effet abortif, les mises-bas furent normales et la croissance du fœtus n'a pas été influencée par le traitement de la mère.

On peut *conclure* que chez la souris et la brebis, le traitement des mères allaitantes, avec des doses antischistosomiennes 100 % actives, n'a aucune incidence sur la mortalité et la qualité des jeunes.

#### h) Tératogénèse (44)

Le CIBA 32644-Ba a été étudié chez la souris et le rat quant à son éventuelle action fœtotoxique et tératogène.

#### Méthode

*Souris.* Des groupes de 10 souris femelles portantes, de souche Ivanovas, ont été traitées par voie orale, à raison de 50, 75 et 100 mg/kg/jour, sous forme de suspension aqueuse dans une solution de NaCl 0,9 %, Tween 80 à 0,2 %. Un groupe de 8 animaux servant de contrôle fut traité avec le solvant, sans substance active, à raison de 10 ml/kg/jour. Le traitement journalier a été appliqué du 7<sup>ème</sup> au 12<sup>ème</sup> jours de la grossesse. L'autopsie des mères et des fœtus fut pratiquée le 19<sup>ème</sup> jour de la grossesse.

*Rat.* 9 et 11 rates, de souche OM, reçurent du 14<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jours avant l'accouplement et du 1<sup>er</sup> au 20<sup>ème</sup> jours de leur grossesse 10 et 30 mg/kg/jour, par voie orale, de CIBA 32644-Ba en solution dans le polyéthylèneglycol 400. De plus les femelles traitées furent couvertes par des mâles traités du 14<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jours avant l'accouplement par des doses similaires.

4 femelles et 2 mâles furent prétraités du 21<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> jours avant l'accouplement et les mêmes femelles traitées du 1<sup>er</sup> au 20<sup>ème</sup> jours de leur grossesse.

12 femelles, non prétraitées, reçurent 90 mg/kg/jour du 1<sup>er</sup> au 20<sup>ème</sup> jours de leur grossesse.



Un groupe contrôle ne reçut que le solvant à raison de 5 ml/kg/jour.

L'autopsie des mères et des fœtus fut pratiquée le 21<sup>ème</sup> jour de la grossesse.

Pour les souris et les rats, les fœtus furent placés dans une solution de KOH à 1 % et soumis à une coloration de la substance osseuse par l'Alizarin Red S. Les données statistiques ont été calculées selon la méthode « t-Test » (garantie statistique de 5 %) sur les valeurs moyennes de 2 groupes normaux, complètement indépendants l'un de l'autre.

### Résultats

Chez la *souris*, une légère inhibition de croissance fut observée sur les fœtus issus de mères traitées à 100 mg/kg/jour ; cette inhibition est surtout appréciable sur l'ossification des phalanges et la moyenne du poids des fœtus, comparées à celles des contrôles. 2 sur 7 animaux du groupe traité à 100 mg/kg n'ont montré que des implantations blastocytaires.

Chez le *rat* fut également observée une légère inhibition de croissance sur les fœtus issus de mères traitées à 10 et 30 mg/kg/jour ; le poids est légèrement inférieur à celui des contrôles, l'ossification au niveau du sternum et des phalanges est légèrement retardée.

Un fœtus sur 89 vivants du groupe traité à 10 mg/kg avait une cheiloschisis, alors qu'aucune malformation ne fut observée dans le groupe traité à 30 mg/kg. Ce fait isolé entre dans le cadre normal des hasards héréditaires de malformation.

Dans les groupes traités avec 10 et 30 mg/kg, le nombre de résorptions et d'implantations blastocytaires est plus élevé que chez les contrôles. Les animaux prétraités du 21<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> jours avant l'accouplement n'ont montré que des implantations blastocytaires.

Le nombre de fœtus vivants fut plus faible dans le groupe traité à raison de 30 mg/kg, alors qu'avec 90 mg/kg, il ne fut observé que des implantations blastocytaires, à l'exception d'un seul fœtus vivant.

### Conclusions

Chez la souris et le rat, le CIBA 32644-Ba n'a montré aucune action tératogène statistiquement décelable. Par contre, à l'instar de bien d'autres médicaments actifs, il montre une certaine action fœtotoxique.

Dans des essais récents, on arrive aux mêmes conclusions chez des lapines traitées par voie orale avec 30 mg/kg/jour de CIBA 32644-Ba, du 6<sup>ème</sup> au 14<sup>ème</sup> jours de la grossesse.

#### IV. Activité expérimentale

##### A. Etudes expérimentales d'activité sur les schistosomes (74)

###### *In vitro*

Le CIBA 32644-Ba est inactif sur la motilité des vers adultes, à des concentrations proches de la saturation (100  $\gamma$ /ml soit  $10^{-4}$ ) et le sérum de veau pur inactivé comme milieu, quand la durée de contact est de 24 à 48 heures. Il est également inactif sur les furcocercaires, à la même concentration dans l'eau et pendant la même durée de contact.

Par contre 1  $\gamma$ /ml, pendant une durée de contact de 100 heures, inhibe déjà la ponte ovulaire, alors que 10  $\gamma$ /ml, pendant le même temps, stoppent la ponte, tuent les femelles d'abord, puis les mâles. Si le même milieu contenant 10  $\gamma$ /ml est changé toutes les 2, 4, 6, 8, 12 ou 24 heures, les résultats ne varient pratiquement pas.

Le sérum, de lapins traités depuis 6 heures avec une seule dose de 500 mg/kg p.o., donne *in vitro* une activité correspondant à celle de 10  $\gamma$ /ml de substance pure dissoute dans le milieu. Ce dernier correspond à la formule :

Sérum de veau inactivé	30 %
Liquide de Hanks	50 %
Difco 199 normal	20 %
Pénicilline 100 unités/ml	
Streptomycine 1/25.000	

###### *In vivo*

Le tableau 5 résume l'activité du CIBA 32644-Ba sur *Schistosoma mansoni* chez la souris par rapport à la dose. L'administration s'est faite par voie orale, au moyen d'une canule, à jours consécutifs. La substance a été donnée sous forme de suspension à 1 % dans le liquide physiologique, additionné de 0,1 % de Tween 80. Dans le calcul du pourcentage d'activité, il fut tenu compte du nombre de parasites vivants retrouvés dans le système porto-mésentérique. Il ne fut pas tenu compte des vers morts retrouvés dans le foie, mais naturellement de ceux qui étaient encore mobiles, soit dans la préparation du foie par écrasement, soit quand ils furent placés dans un milieu adéquat.