

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES
(E.I.S.M.V.)



ANNEE: 2006

N° 3

EFFICACITE COMPARATIVE D'UN TRAITEMENT ASSOCIANT DIMINAZENE, CYANOCOBALAMINE ET HYDROXOCOBALAMINE DANS LE TRAITEMENT DES TRYPANOSOMOSSES BOVINES.

THESE

Présentée et soutenue publiquement le **27 Mai 2006** devant la Faculté de Médecine,
de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar pour obtenir le Grade de

DOCTEUR EN MEDECINE VETERINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

Par

Stanly FON TEBUG

Né le 07 Octobre 1978 à Tugi-Metta-MOMO (Cameroun)

JURY

- Président :** **M. Emmanuel BASSENE**
Professeur à la Faculté de Médecine, de
Pharmacie et d'Odonto - Stomatologie de Dakar
- Rapporteur de Thèse :** **M. Louis Joseph PANGUI**
Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar
- Membres :** **M. Germain Jérôme SAWADOGO**
Professeur à l'E.I.S.M.V de Dakar
- Mme. Rianatou BADA ALAMBEDI**
Maître de Conférences Agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar
- Directeur de thèse :** **M. Oubri Bassa GBATI**
Maître-assistant à l'E.I.S.M.V. de Dakar

DEDICACES

Demandez, et l'on vous donnera; cherchez, et vous trouverez; frappez, et l'on vous ouvrira. Mat.7.7

Merci seigneur de m'avoir comblé de ta grâce et de tes bien faits.

Je dédie ce modeste travail...

A M. **TEBUG Samson GASI.** (In Memoriam †)

J'aurais tant aimé que tu sois encore en vie aujourd'hui ; mais le Seigneur en a décidé autrement. Merci pour ton amour papa.

Reposes en paix !

A Mme. **TEBUG Elisabeth NAKE.**

Toi qui as consacré ta vie à notre éducation ; par ton calme, ton dynamisme et ta générosité incommensurables, tu as su nous inculquer les valeurs morales indispensables à une vie sociale paisible. Sois en remerciée.

Je t'aime beaucoup maman !

Au Professeur **AJAGA NJI.**

Pour votre amour paternel et l'intérêt que vous accordez à mon éducation. Je ne saurais trouver les mots justes pour vous exprimer toute ma reconnaissance.

Sincères remerciements.

A Mes **Grands parents**

Avec une pensée particulière pour ma grand mère Mme. **TEBUG Magdalene NJWENG.** Pour toutes les bénédictions et les prières que vous avez toujours dites pour moi. Trouvez ici l'expression de toute mon affection et que Dieu vous comble de ses biens faits.

A Des personnes exceptionnelles :

Les familles **TEBUG, NJI, SABI, CHICK, NTAW** et **BAH**. Pour votre affection et le soutien que vous m'avez témoignés. Soyez assurés de mon éternelle reconnaissance.

A Tous mes camarades de la 33^{ème} Promotion avec une pensée particulière pour « les parasitologues » de la promotion : Mme **ICHAKOU**, Mlle **Christel Bouopda**, Mlle **Rachel BEND**.

A Mes amis :

S.MAHONTE, E. BADAI, NJONG, Silke WERNER, R. NAMEGNI, S. CIEWE, V. VIBAN, C.BETENE, E. HOUSSA, F. ABEKE N.B DORIS, HUGUETTE, FLORETTE, SONIA, N.ERIC. Grâce a vous, jamais je ne me suis senti seul.

Nos Sincères remerciements...

- A La Firme CEVA SANTE ANIMALE
- Au Prof. **L. J.PANGUI**, Directeur de l'E.I.S.M.V. de Dakar
- Au Dr **O.B.GBATI**
- Au Personnel du service de parasitologie de l'E.I.S.M.V. de Dakar
- A Tout le corps enseignant de l'E.I.S.M.V. de Dakar.
- A **M. H. M. NJIKI**, pour son soutien permanent.
- Aux Docteurs **KAMGA, LAPO, BANKOLE, SY, MAGANGA, VITTOULEY.**
- A Tous ceux qui de loin ou de près ont contribué à la réalisation de ce travail.

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre Maître et Président de jury,

Monsieur Emmanuel BASSENE, Professeur à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie de Dakar.

Vous nous faites l'insigne honneur de présider notre jury de thèse. Vos qualités scientifiques et intellectuelles ainsi que votre abord facile forcent notre admiration.

Veillez trouver ici nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

A notre Maître et Rapporteur de Thèse,

Monsieur Louis Joseph PANGUI, Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar.

Vous avez pris l'initiative de ce travail et vous nous l'avez confié, nous suivant de près malgré vos multiples occupations. Votre amour du travail bien fait et surtout votre humanisme font de vous un modèle à suivre. Nous sommes également très sensible à la sympathie que vous nous avez témoignée tout au long de nos études.

Soyez assuré maître, de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Juge,

Monsieur Germain Jérôme SAWADOGO, Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar.

Vous avez manifesté un intérêt particulier pour ce travail et nous sommes honoré de vous compter parmi nos membres du jury.

Veillez recevoir cher maître, notre infinie reconnaissance et nos hommages les plus sincères.

A notre Maître et Juge,

Mme. Rianatou BADA ALAMBEDJI

Maître de conférences agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar ;

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce modeste travail.
Vous avez accepté avec spontanéité de siéger dans notre jury de thèse.

Votre simplicité et votre disponibilité nous ont marqué tout au long de nos études.

Veillez accepter nos sincères remerciements.

A notre Directeur de Thèse,

Monsieur Oubri Bassa GBATI, Maître-assistant à l'E.I.S.M.V. de Dakar.

C'est avec plaisir et spontanéité que vous avez accepté d'encadrer ce travail.

Votre courtoisie, votre modestie, la rigueur et la passion que vous mettez dans votre travail font de vous un modèle pour lequel nous ne pouvons avoir que de l'admiration.

Profonde reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ATP : Adénosine Triphosphate
- BCM: Buffy coat Method
- Co: Cobalt
- CIRDES : Centre International de Recherche-Développement sur l'Élevage en zone Subhumide
- CIRAD : Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement
- DDT: Dichloro-diphényl-trichloroéthane
- dNTP : Désoxyribonucleiques Triphosphates
- E.I.S.M.V.: Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires
- ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
- FAO: Food and Agricultural Organisation of the United Nations
- ILCA: International Livestock Centre for Africa
- ILRI: International Livestock Research Institute
- ILRAD: International Laboratory for Research on Animal's Diseases
- Kg: Kilogramme
- ng : Nanogramme
- PBS: Phosphate Buffered Saline
- PCV: Packed Cell Volume
- PIB : Produit intérieur brut
- q.s.p. Quantité suffisante pour
- T: Trypanosoma
- TAG : Trypanosomoses Africaine Transmise par les Glossines
- TANG : Trypanosomoses Africaine Non Transmise par les Glossines
- VSP : Variable Surface Protein

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Les trypanocides vétérinaires	32
TABLEAU II : Emploi des médicaments trypanopréventifs	35
TABLEAU III : Système d'estimation du nombre de trypanosomes par millilitre de sang examiné	77
TABLEAU IV : Taux d'hématocrite en % (moyenne \pm SD, n= 7) sur toute la période d l'expérimentation.....	85
TABLEAU V : Evolution de poids vif en kg (moyennes \pm SD n= 7) sur toute la période de l'expérimentation.....	86

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition géographique de la Trypanosomose africaine.....	8
Figure 2 : Classification des Trypanosomes.....	10
Figure 3 : structure morphologique du trypanosome	12
Figure 4 : Organisation générale de <i>Trypanosoma congolense</i>	123
Figure 5 : Multiplication d'un trypanosome	15
Figure 6 : Cycle biologique des Trypanosomes sanguicoles	16
Figure 7 : Structure chimique de Cyanocobalamine.....	52
Figure 8 : Structure chimique de l'Hydroxocobalamine	53
Figure 9 : Schémas de la réaction de transfert de groupement méthyle.....	57
Figure 10 : Les parcelles d'élevage.....	66
Figure 11 : Section du tube entre « Buffy Coat » et cellules rouges.....	74
Figure 12 : Dépôt du « Buffy Coat » rouge sur lame	74
Figure 13 : Larmolement sept jours après l'infestation.....	79
Figure 14 : Animaux présentant des poils piqués	80
Figure 15 : Muqueuses oculaires pâles et décolorée.....	81
Figure 16 : Muqueuse buccale pâle et décolorée.....	81
Figure 17 : Evolution des hématocrites moyens par lots d'animaux	84
Figure 18 : Evolution de poids vif en kg sur toute la période de l'expérimentation	87
Figure 19 : Evolution des gains de poids moyens par lot sur toute la période expérimentale	89

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : TRYPANOSOMOSES ANIMALES	5
CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LES TRYPANOSOMES	6
1.1. Définition et importance	6
1.2. Répartition géographique	7
1.3. Taxonomie	8
1.4. Morphologie et Structure	11
1.5. Biologie.....	13
1.5.1. Habitat	13
1.5.3. Nutrition	14
1.5.4. Multiplication.....	15
1.6. Cycle Biologique du Parasite	15
1.7. Immunologie	18
CHAPITRE 2 : ETUDE ANATOMOCLINIQUE DES TRYPANOSOMOSES BOVINES.....	19
2.1. Pathogénie.....	19
2.1.1. Anémie.....	19
2.1.2. Lésions tissulaires	20
2.1.3. Immunodépression.....	20
2.2. Symptômes et lésions	20
2.3. Diagnostic	22
2.3.1. Diagnostic clinique	22
2.3.2. Diagnostic Parasitologique.....	23
2.3.2.1. Examens microscopiques directs	23
2.3.2.2. Examens microscopiques après concentration	24
2.3.2.3. Inoculation à des animaux de laboratoire.....	25

2.3.2.4. Culture in vitro	26
2.3.3. Diagnostic séro-immunologique	26
2.3.4. Diagnostic par PCR.....	27
CHAPITRE 3 : LUTTE CONTRE LES TRYPANOSOMOSES BOVINES..	28
3.1. Méthodes Traditionnelles	28
3.2. Méthodes modernes.....	28
3.2.1. Elevage des bovins trypanotolérants.....	28
3.2.2. Lutte antivictorielle	29
3.2.3. Chimio prophylaxie et Chimiothérapie	30
3.3. Chimiorésistance	35
DEUXIEME PARTIE : LES VITAMINES	37
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LES VITAMINES	38
1. Introduction	38
1.1. Définition.....	38
1.2. Historique	38
1.3. Mode d'action	39
1.4. Carence ou hypovitaminose	39
1.5. Excès ou hypervitaminose	40
2. Classification des vitamines (MOULIN et COQUEREL, 2002 ; REGINALD et Coll., 2000 ; LE GRUSSE et WATIER, 1993)	40
2.1. Vitamines liposolubles	41
2.1.1. Vitamine A	41
2.1.2. Vitamine D.....	42
2.1.3. Vitamine E ou Tocophérol.....	42
2.1.4. Vitamine K.....	43
2.2. Vitamines hydrosolubles.....	43
2.2.1. Vitamine C ou Acide Ascorbique	43
2.2.2. Vitamines du Groupe B	44
2.2.2.1. Vitamine B ₁ ou Thiamine	44

2.2.2.2. Vitamine B ₂ ou Riboflavine	45
2.2.2.3. Vitamine B ₃ ou PP ou acide nicotinique ou nicotinamide ...	45
2.2.2.4. Vitamine B ₅ ou acide Pantothénique	46
2.2.2.5. Vitamine B ₆ ou pyridoxine	47
2.2.2.6. Vitamine B ₈ ou biotine	47
2.2.2.7. Vitamine B ₉ ou acide folique	48
2.2.2.8. Vitamine B ₁₂	49
CHAPITRE 2 : VITAMINE B₁₂.....	50
2.1. Historique (MOULIN et COQUEREL, 2002 ; LE GRUSSE et WATIER, 1993)	50
2.2. Sources (REGINALD et Coll., 2000)	51
2.3. Propriétés biologiques.....	51
2.4. Structure chimique	52
2.5. Propriétés physico-chimiques.....	53
2.6 Métabolisme (LE GRUSSE & WATIER, 1993)	54
2.6.1. Absorption	54
2.6.2. Distribution	55
2.6.3 Excrétion	56
2.7. Fonctions.....	56
2.7.1. Méthylation de l'homocystéine en méthionine	56
2.7.2. Isomérisation du méthylmalonyl-co A	57
2.7.3. Métabolisme de l'acide Propionique.....	58
2.7.4. Production des Hématies.....	59
2.7.5. Rôle dans la croissance	59
2.7. Carences	60
2.8. Diagnostic de carences en Vitamine B₁₂	61
2.9. Traitement des carences en Vitamine B₁₂	62

TROISIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	63
CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODES.....	64
1.1. Introduction	64
1.1.1. Objectif général	64
1.1.2. Objectif Spécifique	64
1.2. Cadre de l'étude.....	64
1.2.1. Lieu de l'étude	64
1.2.2. Période de l'essai	65
1.3. Matériel	65
1.3.1. Matériels Biologiques.....	65
1.3.2. Matériel de laboratoire.....	67
1.3.3. Produits utilisés	67
1.3.3.1. Formulation C550.....	67
1.3.3.2. VERIBEN ND	71
1.3.3.3. SANGAVET ND	71
1.4. Méthodologie	72
1.4.1. Préparation de l'inoculum de trypanosomes	72
1.4.2. Préparation des animaux.....	72
1.4.3. Pesée et Infestation des animaux	72
1.4.4. Suivi des animaux après infestation.....	73
1.4.5. Traitement des animaux infestés.....	74
1.4.6. Suivi après traitement	76
CHAPITRE 2 : RESULTATS	79
2.1. Examens cliniques	79
2.2. Tolérance des animaux vis-à-vis des Trypanocides utilisés...	82
2.3. Efficacité thérapeutique.....	82
2.4. Evolution de l'hématocrite	82
2.5. Evolution Pondérale	86

CHAPITRE 3 : DISCUSSION	90
3.1. Méthodologie de l'essai.....	90
3.1.1. Choix du site	90
3.1.2. Animaux	90
3.1.3. Trypanocides utilisés	91
3.2. Discussions des résultats.....	92
3.2.1. Examen Clinique	92
3.2.2. Efficacité curative des Trypanocides utilisés	92
3.2.3. Evolution de l'hématocrite	93
3.2.4. Evolution pondérale.....	95
CONCLUSION ET SUGGESTIONS	96
BIBLIOGRAPHIE.....	100
ANNEXES	

« Par délibération, la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto – Stomatologie et l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent donner aucune approbation ni improbation. »

INTRODUCTION



L'élevage représente un sous-secteur important de l'économie de la plupart des pays africains au sud du Sahara. Les bovins et les petits ruminants représentent respectivement 185 millions de têtes et 322 millions de têtes soit 14.2 % et 18.9 % du cheptel mondial. Par ailleurs 21 millions des porcs, 19 millions de chameaux et 3 millions de buffles sont disponibles. La part de l'élevage dans le produit brut agricole de plusieurs pays d'Afrique subsaharienne est estimée à 25%, soit plus de 11 milliards de dollars Américains (**FAO, 1997**). Au Sénégal par exemple, l'élevage participe pour 7 à 7.5% du PIB (**AKAKPO et LY, 2003**). L'augmentation de la productivité de ces animaux résulte d'un accroissement numérique plutôt que de l'amélioration de gain de poids.

L'une des causes de la faible productivité est la trypanosomose. La trypanosomose transmise par les glossines, est une maladie propre à l'Afrique qui atteint à la fois les animaux et l'homme. Elle reste une menace importante pour le développement de l'élevage dans les zones humides et semi-arides d'Afrique. Les parasites responsables sont des protozoaires sanguicoles : *Trypanosoma vivax*, *T. brucei* *T. congolense*. Ils sont transmis à l'hôte par un arthropode vecteur hématophage : la glossine ou mouche Tsé-Tsé. Cette maladie est présente sur environ 10 millions de kilomètres carrés dans 37 pays subsahariens, ce qui correspond à peu près à un tiers (1/3) des superficies terrestres de l'Afrique, et on estime qu'elle menace 50 millions de personnes et 48 millions de bovins (**MORTELMANS, 1986**). La Trypanosomose a des effets considérables sur l'agriculture africaine. On estime que les pertes annuelles de production bovine à elles seules sont de l'ordre de 1 à 1,2 milliards de dollars. Il faut ajouter les effets négatifs indirects de la trypanosomose sur la production végétale totale. La maladie conditionne les décisions d'installations des personnes, les modalités de gestion de leur bétail et l'intensité des cultures. Il résulte de ces divers facteurs des modifications de l'utilisation des terres, de l'environnement ainsi que du bien-être des populations et une vulnérabilité accrue des activités agricoles.

Cette maladie constitue donc une menace majeure au développement. **HOSTE (1987)**, en utilisant les données publiées par la FAO, a abouti à la conclusion que la suppression de la trypanosomose en Afrique dans les zones humides de la savane entraînerait une augmentation de la productivité de 1.8 millions de tonnes de viande. D'où l'importance capitale de la lutte contre ce fléau.

Pour ce faire, de nombreuses stratégies de lutte ont été élaborées en Afrique. Elles sont basées sur trois approches fondamentales : la lutte antivectorielle, la chimiothérapie et/ou la chimioprophylaxie et la lutte génétique. La chimioprophylaxie et/ou chimiothérapie et la lutte génétique sont les moyens les plus pratiques de lutte contre la trypanosomose animale (**CHAKA et ABEBE, 2003**). Les molécules les plus utilisées dans la chimiothérapie et/ou chimioprévention de la trypanosomose animale sont : le Diacéturate de Diminazène, le chlorure d'isométymidium et le bromure d'homidium (**D'IETEREN, 1994; KINABO, 1993**).

Dans la chimiothérapie contre cette maladie, de nouvelles formulations de diminazène associées aux vitamines du groupe B (B₆ et/ou B₁₂) ont été mises au point par des firmes pharmaceutiques afin de guérir les animaux atteints mais aussi et surtout de permettre une reprise rapide de leur état général.

L'objectif général de cette étude est de lutter efficacement contre la trypanosomose bovine en tenant compte du caractère anémiant, les perturbations de la motricité gastrique et du pH (**KREIR, 1977**) de la maladie. De façon plus spécifique, nous nous proposons d'étudier l'efficacité de la nouvelle formulation de la Firme CEVA SANTE ANIMALE, le C550 à base de diminazène associé à la vitamine B₁₂ (Cyanocobalamine et Hydroxocobalamine). Les effets de cet apport vitaminique sur l'hématocrite en comparaison avec une formulation standard de diminazène (le VERIBENND) et une autre formulation qui existe déjà sur le marché et qui est à base de diminazène associé également à de la vitamine B₁₂ (le SANGAVETND).

La première partie de ce travail, bibliographique, est consacrée aux généralités sur les trypanosomoses animales.

La deuxième partie, également bibliographique, présente les différentes vitamines, en particulier la vitamine B₁₂

Enfin, la troisième partie porte sur notre travail de terrain proprement dit. Elle présente d'abord la méthodologie utilisée, puis les résultats obtenus et enfin la discussion. A l'issue de ce travail nous avons tiré une conclusion sur cet essai thérapeutique qui nous a permis de faire des recommandations.

PREMIERE PARTIE : TRYPANOSOMOSES ANIMALES

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LES TRYPANOSOMOSES

1.1. Définition et importance

Les Trypanosomoses sont des affections parasitaires provoquées par des protozoaires appartenant à la famille des *Trypanosomatidae* et au genre *Trypanosoma*, qui se multiplie chez les mammifères dans le sang, la lymphe et divers tissus, dont le muscle cardiaque et le liquide céphalorachidien (CIRAD,2001).

Ce sont des maladies infectieuses, inoculables, non contagieuses, qui évoluent généralement sous une forme chronique, et s'accompagnent d'une symptomatologie variable suivant l'espèce animale infectée et l'agent pathogène incriminé. On distingue classiquement deux entités pathologiques :

- Les trypanosomoses africaines transmises par les glossines (TAG), regroupées sous le terme de « Nagana » et affectant diverses espèces de mammifères. Elles sont dues à *T. brucei*, *T. vivax*, *T. congolense*, *T. uniforme*, *T. simiae* et *T. suis* ;
- Les trypanosomoses africaines non transmises par les glossines (TANG), le « Surra », trypanosomose des camélidés et des équidés, due à *T. evansi* transmise par des insectes vecteurs mécaniques ; les Tabanides et la Dourine, trypanosomose équine contagieuse transmise par le coït due à *T. equiperdum* .

La trypanosomose est sans doute le seul et le plus important enjeu pour le développement de l'élevage en zone humide et des parties non forestières des zones humides. Son impact est non seulement sur le plan médical mais et socio-économique. A l'échelle de l'élevage, la dourine a un impact restreint en Afrique au sud du Sahara. Le Nagana et le Surra en revanche, affectant toutes les espèces animales, ont un impact très important.

Ces deux entités peuvent se manifester de façon extrêmement aiguë et entraîner une mort rapide des animaux. Mais ce sont des infections débilitantes à évolution chronique et fréquemment mortelles si les animaux ne sont pas traités à temps. Dans les zones infestées, elles réduisent le cheptel de moitié, de même que la production de viande et de lait (**DIA et DESQUESNES, 2004**). La traction animale chute de 10% de même que la production agricole. On estime actuellement la population des bovins à environ 172 millions de têtes dans les 37 pays au sud du Sahara dont 44.7 millions dans les zones infestées par les mouches tsé-tsé. Sans la présence de mouches tsé-tsé 90 millions de têtes de plus seraient élevées dans ces zones, soit 200 % d'accroissement du nombre actuel (**PANGUI, 2001**). Quant à la productivité, les études ont montré que, les zones sans « tsé-tsé » produisent 83% en plus de lait et 97% en plus de viande par unité que les zones infestées (**MORTELMANS, 1986**). En général, les trypanosomoses animales sont donc une contrainte majeure au développement rural.

1.2. Répartition géographique

Trois continents à savoir l'Afrique, l'Amérique du Sud et l'Asie sont victimes des trypanosomoses animales. *T. congolense* et *T. brucei ssp* sont limitées à la zone de distribution des glossines (Afrique sub-saharienne) ; *T. evansi* sévit en Afrique noire, en Afrique du nord, au Proche Orient, au Moyen Orient, en Asie centrale, en Asie orientale jusqu'aux Philippines, en Amérique du sud ; *T. vivax* sévit en Afrique dans et en dehors des zones à glossines, en Amérique centrale et en Amérique du Sud.

Elle sévit dans 37 pays sur une zone de plus de 10 millions de km², représentant environ 37% du continent africain entre le tropique du cancer et le tropique du capricorne. La répartition de l'infestation dans cette bande de 10 millions de km² et même à l'intérieur des pays varie en fonction de la

climatologie, de l'écologie et même de l'importance de la lutte. La répartition de la maladie est proportionnelle à celle des mouches tsé-tsé (fig. 1)



Figure 1 : Répartition géographique de la Trypanosomose africaine
Source : Koundé O.D. ,2000

1.3. Taxonomie

Les trypanosomes sont des protozoaires flagellés appartenant à l'ordre des *Kinétoplastida*, à la famille des *Trypanosomatidae* et au genre *Trypanosoma* comme l'indique la figure 2.

Le genre *Trypanosoma* est divisé en deux sections :

- La section *Stercoraria* : comporte les trypanosomes à évolution postérograde chez le vecteur. Leur transmission chez l'hôte vertébré s'effectue par déjection contaminante.

- La section *Salivaria* : comporte les trypanosomes à développement antérograde chez le vecteur. La transmission chez l'hôte vertébré est effectuée par inoculation de salive au moment qui précède immédiatement la prise d'un repas sanguin contaminant. Cette section comprend tous les trypanosomes pathogènes d'Afrique, dont la plupart sont transmis par les mouches tsé-tsé qui constituent le véritable hôte intermédiaire.

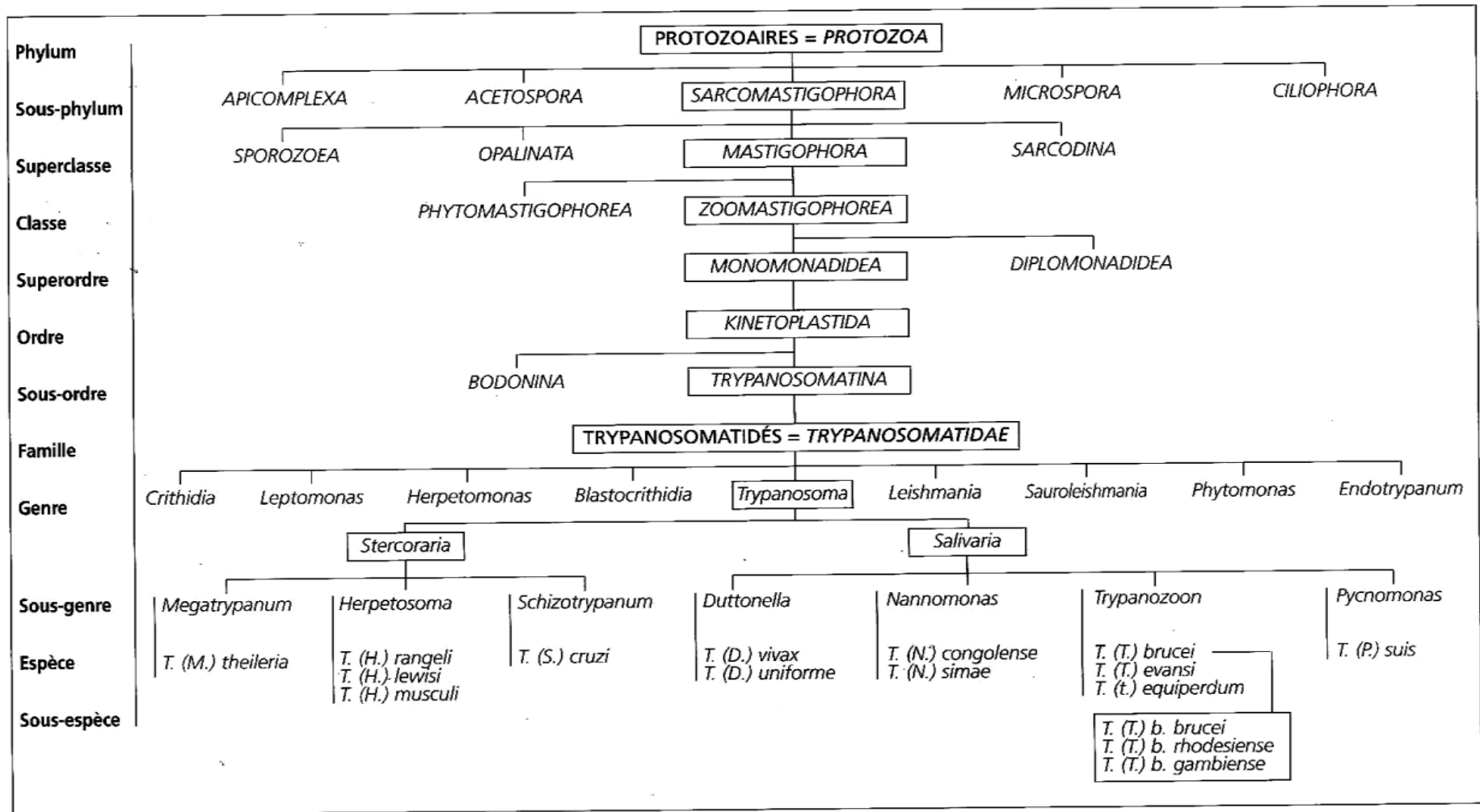


Figure 2 : Classification des Trypanosomes

SOURCE : CHARTIER et Coll., 2000.

1.4. Morphologie et Structure

Les trypanosomes sont comme tout protozoaire formé d'une cellule unique qui constitue un organisme autonome. La forme classique est celle d'une cellule fusiforme et aplatie, avec une membrane ondulante plus ou moins enroulée autour du corps, prolongée vers l'avant par un flagelle libre (figure 3). Cette forme varie cependant d'une espèce à une autre, mais aussi au cours du cycle évolutif.

Le trypanosome présente une masse cytoplasmique contenant des organites variés en enclave ainsi qu'un noyau. Une paroi cellulaire limite le cytoplasme au microscope ordinaire tandis que le microscope électronique permet une étude plus précise des structures des différentes parties de la cellule (figure 4).

- ✓ La paroi encore appelée périplaste, est formée d'une membrane de 8 à 10 nm d'épaisseur et d'une couche de fibres microtubulaires. la membrane est formée de trois couches (externe, médiane et interne). la couche externe est très riche en glycoprotéine et constitue l'antigène de surface du trypanosome ;
- ✓ Le flagelle, naît près du kinetoplaste et se prolonge librement à l'extrémité antérieure du parasite et est extrêmement mobile et formé d'une courte portion proximale ;
- ✓ Le noyau est formé d'une membrane nucléaire constituée de deux feuilletts accolés percés de nombreux pores. Il contient de l'ADN qui contrôle l'activité métabolique et les caractéristiques morphologiques de la cellule.
- ✓ Les mitochondries sont des organites intracellulaires qui apparaissent et se déplacent suivant les courants cytoplasmiques et contiennent les enzymes nécessaires pour la respiration. La mitochondrie contient des granules, des lipoprotéines, de l'ARN et de l'ADN qui constitue le système génétique extranucléaire impliqué dans la synthèse des

protéines. Elle assure l'apport énergétique. Son degré de développement, est variable au cours du développement du parasite, et conditionne plus ou moins la position du kinétoplaste (**VICKERMAN, 1969**). Le kinétoplaste est une dilatation de la mitochondrie, très riche en ADN et se retrouve en position postérieure.

- ✓ L'appareil vacuolaire riche en divers organites tels que le réticulum endoplasmique qui contient les ribosomes (ARN), l'appareil de golgi et les lysosomes qui renferment les hydrolysats enzymatiques. Le cytoplasme contient également des structures mal identifiées, en particulier des grains de volutine et des gouttelettes lipidiques.

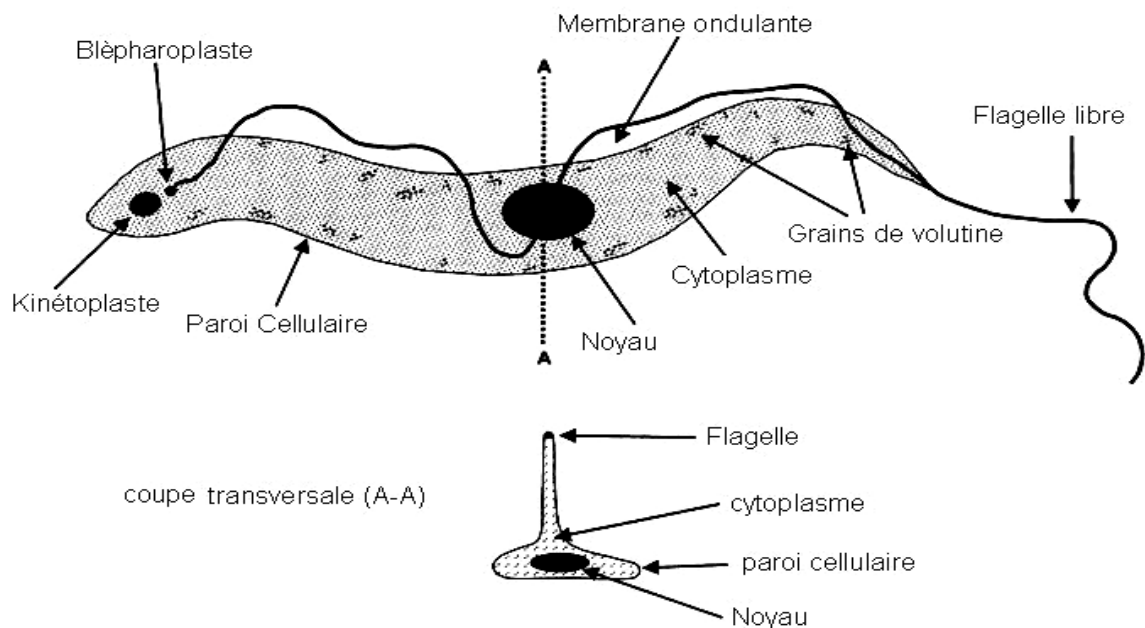


Figure 3 : Structure morphologique du trypanosome

Source : FAO, 1998

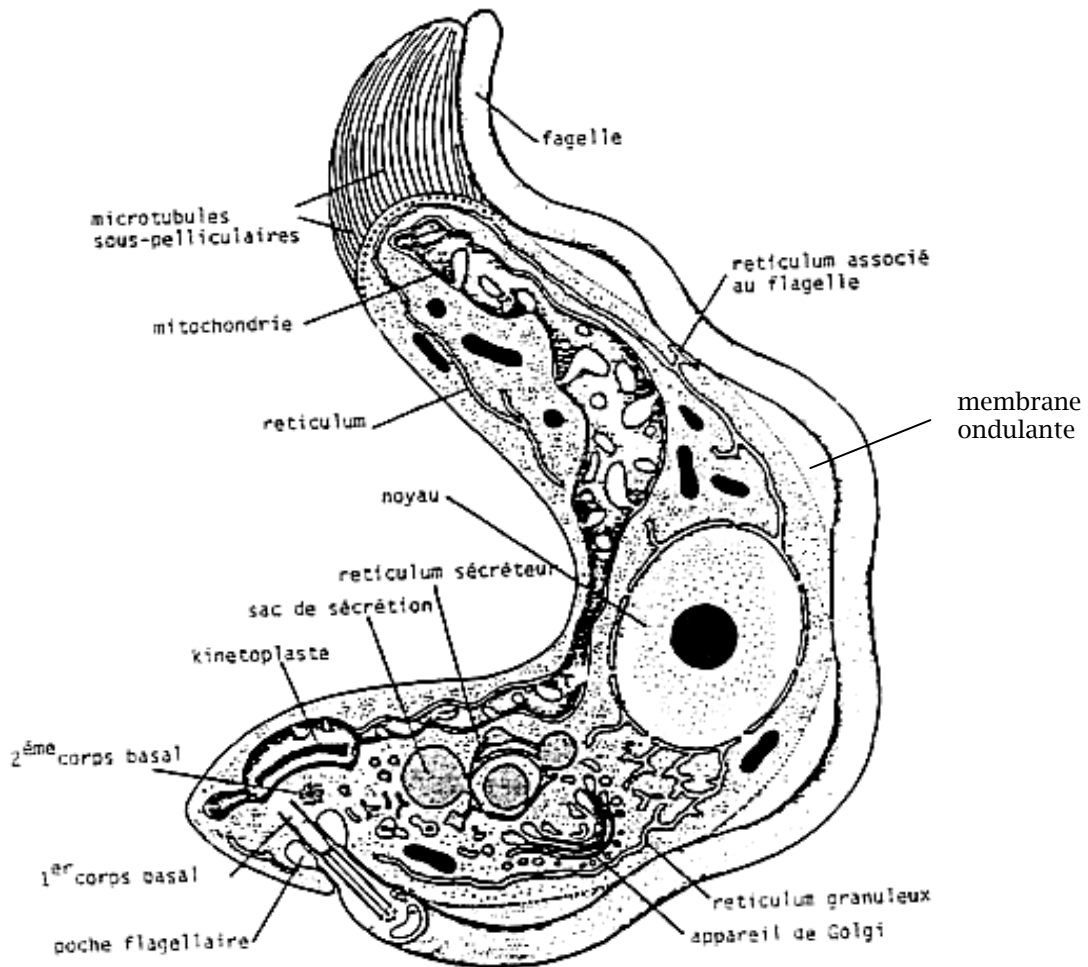


Figure 4: Organisation générale de *Trypanosoma congolense*

Source : VICKERMAN, 1969

1.5. Biologie

1.5.1. Habitat

A l'exception de *T. congolense* dont la localisation sanguine semblerait exclusive, les trypanosomes se trouvent généralement dans les liquides internes des vertébrés et dans le tube digestif des arthropodes vecteurs. Certains trypanosomes peuvent se localiser dans d'autres tissus et liquides

organiques tels que les ganglions lymphatiques, le liquide d'oedème et le liquide céphalorachidien et bien d'autres organes tel que le cœur.

1.5.3. Nutrition

Leur nutrition s'effectue suivant un processus commun à de nombreuses cellules : l'endocytose. La cellule saisit les grosses molécules du milieu ambiant, se trouvant en contact avec la membrane, au moyen d'une invagination de celle-ci. Le lieu de l'invagination est la poche flagellaire, dont la paroi de fond, garnie de microtubules, est facilement déformable. L'existence de phosphatases acides dans la poche du flagelle suggère une digestion extracellulaire. Les nutriments essentiels des trypanosomes sont les glucides.

Le métabolisme glucidique des trypanosomes est aérobie et les enzymes responsables sont situées dans des lysosomes particuliers, les glycosomes (hexokinase, phospho-fructokinase, aldolase etc.). Pour certains tels que les formes minces et grêles de *T. brucei*, le catabolisme glucidique n'utilise pas l'oxygène et s'arrête au stade d'acide pyruvique. Les trypanosomes sont de gros consommateurs de glucose et l'inhibition de leur chaîne métabolique est à la base de l'étude des trypanocides. Le métabolisme des autres substances est important du point de vue de leur action pathogène :

- ✓ l'indole-éthanol, un produit du catabolisme du tryptophane grâce à la protéine kinase, exerce un effet immunodépresseur est responsable du tymphos observé chez les sommeilleux ;
- ✓ des protéases secrétées par les parasites provoquent également l'immunodépression, la dégradation des globules rouges et favorisent les thromboses ainsi que le développement de lésions myocardiques de même que les lésions des vaisseaux sanguins dont les oedèmes ;
- ✓ formation des acides gras libres, détermine également l'immunodépression et favorise les thromboses ainsi que le développement de lésions myocardiques.

1.5.4. Multiplication

La multiplication s'accomplit par division binaire chez les vertébrés. Elle débute par la formation d'un nouveau flagelle au voisinage de l'ancien et se poursuit par bipartition du kinétoplaste. Elle se termine par la fission longitudinale du cytoplasme, aboutissant ainsi à la formation de deux trypanosomes distincts (figure 5)

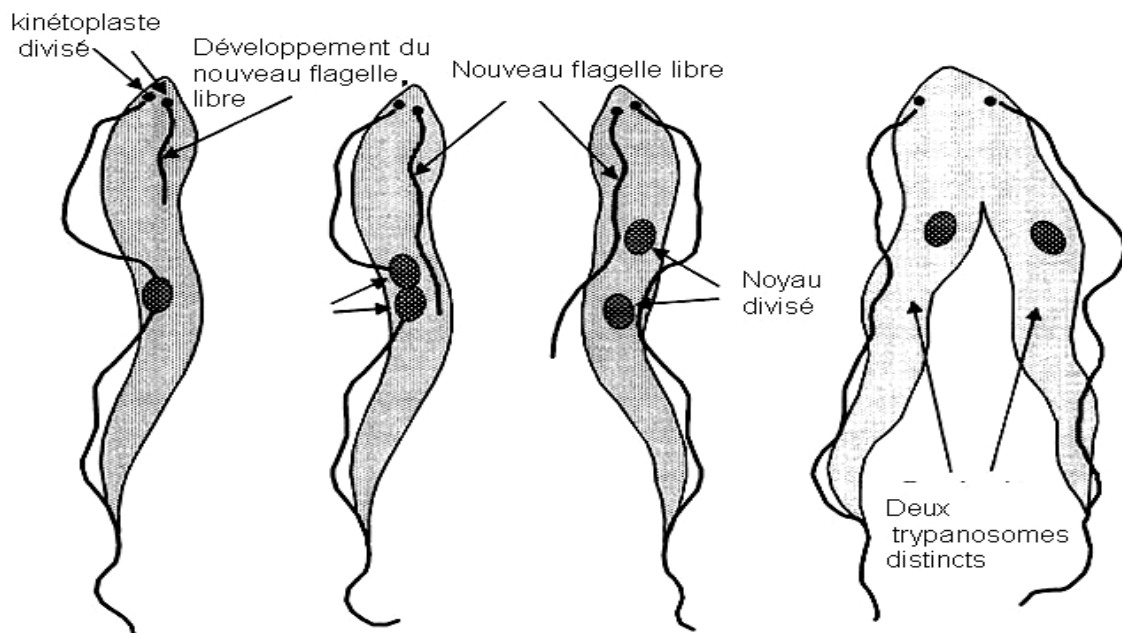


Figure 5 : Multiplication d'un trypanosome

Source : FAO, 1998

1.6. Cycle Biologique du Parasite

A l'exception de *T. equiperdum*, tous les trypanosomes des mammifères sont des parasites dixènes, dont la transmission à l'hôte définitif est réalisée par un insecte hématophage. Celui-ci peut être un simple vecteur mécanique. Le parasite ne peut survivre, chez celui-ci, qu'un temps très court (quelques secondes ou quelques minutes). Les vecteurs le plus souvent incriminés sont les Tabanidés, les Stomoxynés, plus rarement les Hippoboscidés. Ils assurent la transmission de *T. vivax* et *T. evansi* hors de l'aire de répartition des

glossines. En revanche, les mouches tsé-tsé sont de véritables vecteurs de trypanosomoses animales.

Durant leur cycle chez l'hôte mammifère et chez la mouche tsé-tsé, les trypanosomes passent par différents stades morphologiques. La glossine du genre *Glossina*, appartient à l'embranchement des Arthropodes, à l'ordre des Diptères et à la famille des *Muscidae* piqueurs à trompe dure portée horizontalement vers l'avant, ce sont les véritables vecteurs des trypanosomoses animales.

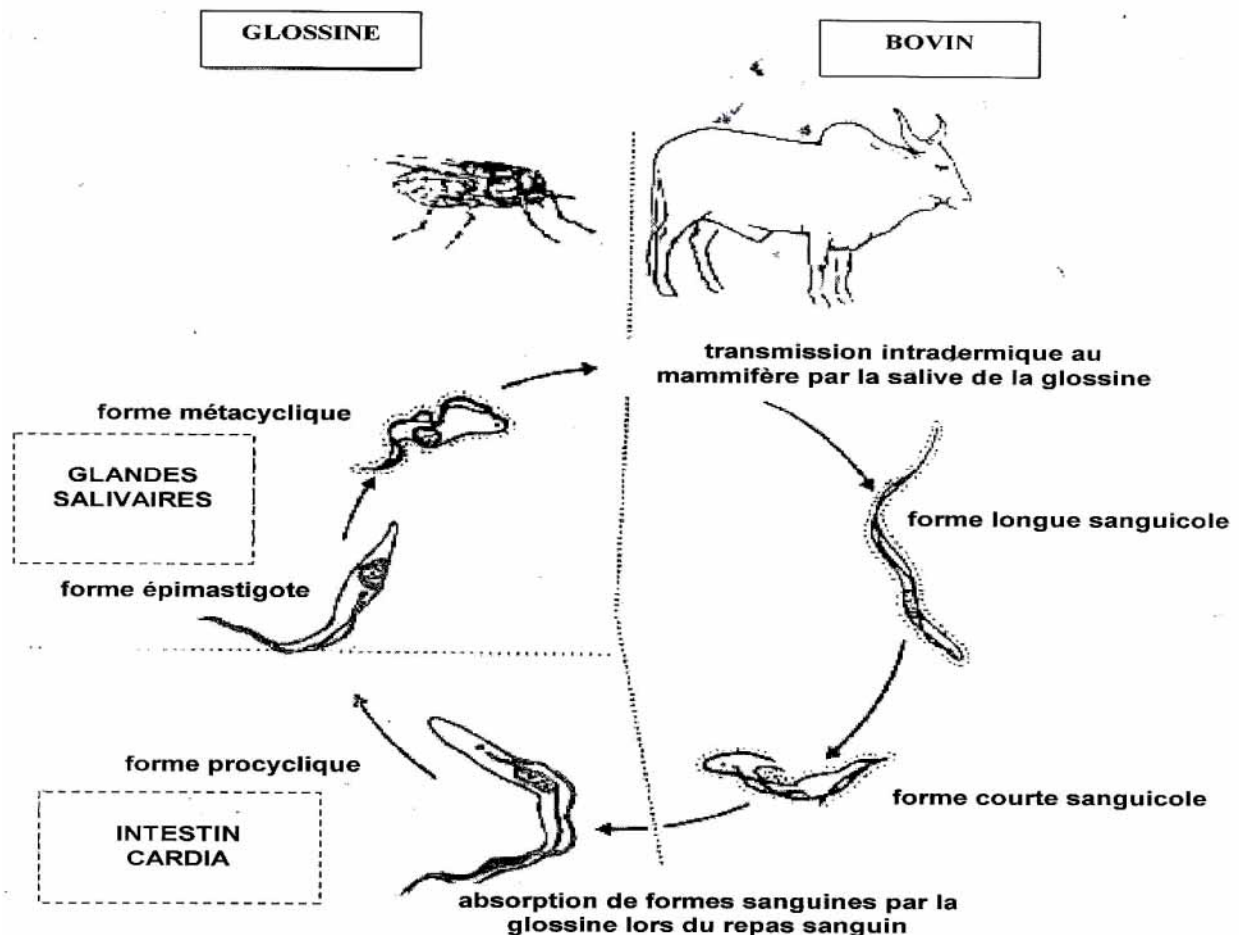


Figure 6 : Cycle biologique des Trypanosomes sanguicoles

Source : SIDIBE, 1996.

✓ Chez la glossine

La glossine absorbe des formes trypomastigotes courts lors du repas sanguin sur un animal infecté. Le sang infecté passe au bout de 10 minutes dans l'intestin moyen de la glossine, puis arrive dans l'espace endopéritrophique. Il y a transformation des formes courtes en formes allongées (trypomastigotes procycliques). Celles-ci perdent leur membrane de glycoprotéine et deviennent non infectieuses. Elles connaissent une multiplication très active vers le 3^{ème} - 4^{ème} jour pour *T. brucei* et vers le 10^{ème} jour pour le *T. congolense* et se maintiennent environ 2 mois. Les formes procycliques de *T. congolense* passent ensuite dans l'espace ectopéritrophique, puis gagnent l'œsophage, le pharynx, et enfin le canal alimentaire. Elles se fixent sur les parois de l'arbre respiratoire et se transforment en épimastigotes. Ces formes pénètrent dans l'hypopharynx, et se transforment en métatrypanosomes (métacycliques) infectants revêtus de la glycoprotéine de surface.

La totalité du cycle se déroule dans le proboscis (l'arbre respiratoire et l'hypopharynx) pour *T. Vivax*. Après un repas sanguin infectant, les trypanosomes ayant pu se fixer sur la paroi de l'arbre respiratoire se multiplient activement sous la forme épimastigote. Les autres qui sont entraînés avec le sang dans l'intestin dégénèrent et meurent. Les formes épimastigotes se transforment en trypomastigotes métacycliques infectants.

✓ Chez l'hôte mammifère

Les trypanosomes africains appartiennent au groupe Salivaria : ils sont donc transmis par la salive des vecteurs.

La glossine injecte dans le derme des mammifères lors de son repas sanguin, les formes métacycliques infectieuses présentes dans ses pièces buccales. Les métacycliques se multiplient au point d'inoculation pendant plusieurs jours en déterminant parfois une réaction inflammatoire appelée chancre. Les

trypanosomes migrent par voie lymphatique vers le ganglion de drainage et sont éjectés dans le sang (**EMERY et Coll., 1980** cités par **SIDIBE, 1996**). La durée de la période prépatente (de l'inoculation à la détection du parasite dans le sang) varie généralement de un (1) à trois (3) semaines, en fonction de l'espèce et la souche de trypanosome, du nombre de trypanosomes injectés et l'état immunitaire de l'hôte (**CLAUSEN et Coll.,1993**). Les trypanosomes évoluent dans le sang par « vagues parasitémiques » selon l'état immunitaire de l'hôte. Ces phénomènes sont contrôlés par la glycoprotéine variable de surface (VSG).

Lorsque les défenses immunitaires de l'hôte sont dépassées par ces « vagues parasitémiques », il développe alors une (maladie que l'on nomme la trypanosomose africaine).

1.7. Immunologie

L'immunité observée dans la trypanosomose est une immunité de prémunition. Il a été établi que les cellules TCD 4 suscitent la génération de mémoire pour l'immunité à une réexposition homologue (**NAESSENS et Coll., 2003** citée par **MAGANGA , 2005**). La persistance de cette immunité dépend de la stimulation continue de l'organisme par les parasites. Mais dès l'élimination du parasite, la résistance tombe vite et l'animal redevient sensible.

Chez les bovins, la mauvaise réaction immunitaire vis-à-vis de la trypanosomose s'explique par l'habileté qu'ont les trypanosomes de changer leur caractère antigénique pendant l'infection. Le nombre de variante antigéniques d'un seul trypanosome serait de 1000. Il s'agirait d'une modification du métabolisme du trypanosome et non d'une mutation.

CHAPITRE 2 : ETUDE ANATOMOCLINIQUE DES TRYPANOSOMOSES BOVINES

2.1. Pathogénie

Les Trypanosomoses sont des affections à évolution généralement chronique, de durée et de symptomatologie variable en fonction de l'espèce animale infectée et de l'agent pathogène en cause. La pathogénie dépendrait de trois facteurs essentiels à savoir : l'anémie, les lésions tissulaires et une immunodépression (**URQUHART ,1988**).

2.1.1. Anémie

La trypanosomose est parmi les principales maladies du sang chez les bovins en Afrique. Les plus importantes trypanosomoses bovines ont été divisées en deux groupes : le groupe des hématiniques (*T. congolense*, *T.vivax*) qui restent dans le plasma, et le groupe de trypanosomes extravasculaires qui envahissent les tissus (*T. Brucei*, *T. evansi*, *T. gambense*, et *T. Rhodesiense*) (**ANOSA, 1988**)

D'après **DARGIE et Coll. ,1979** dans une étude menée en Gambie sur les Zébus et des taurins N'dama, on distingue trois phases dans l'anémie :

- ✓ une phase d'anémie corrélative à l'apparition de la parasitémie ;
- ✓ une phase d'anémie chronique qui débute à la sixième ou septième semaine après l'infection quand la parasitémie commence à baisser ;
- ✓ une phase au cours de laquelle le taux de globules rouges reste constant et inférieur à la normale.

Concernant l'étiologie de l'anémie, diverses hypothèses sont proposées. On pense à une hémolyse provoquée par les trypanosomes, une destruction des globules rouges par une réaction immunologique dans le système réticulo-

endothélial, une hémodilution, l'hémorragie et une dysérythropoïèse dans la moelle osseuse.

2.1.2. Lésions tissulaires

Les plus communes sont la myocardite et la myosite. L'étiologie est encore mal connue. Toutefois, *T. brucei* qui a une localisation plus extracellulaire, va former des amas dans les tissus conjonctifs et parenchymateux, provoquant ainsi des lésions nécrotiques. Mais quelle que soit la cause de ces lésions, la mort d'un animal infecté résulte le plus souvent d'un arrêt cardiaque **(MURRAY et Coll., 1985)**

2.1.3. Immunodépression

L'immunodépression peut être la conséquence de lésions des plasmocytes élaborateurs d'anticorps ou d'une inhibition de la sécrétion des globulines associées à une augmentation de leur catabolisme. Elle peut être dû à l'action de l'indole-éthanol et des acides gras libres sur les lymphocytes ou d'immuns complexes bloquant l'activité des macrophages. Cet état est responsable d'une plus grande sensibilité des animaux, des affections intercurrentes et de réactions post-vaccinales graves.

2.2. Symptômes et lésions

La trypanosomose bovine se traduit par des syndromes de gravité variable. La symptomatologie passe d'un chancre d'inoculation, généralement invisible aux symptômes généraux. Tous les modes d'évolution sont possibles ; l'infection suraiguë mortelle en quelques jours à l'infection chronique durant des mois, en passant par l'infection aiguë mortelle en 3 à 4 semaines. Le mode d'évolution

chronique, caractérisé par des parasitémies intermittentes, est le plus fréquent chez les bovins.

La maladie débute par de fortes poussées fébriles correspondant au pic de parasitémie. Deux (2) à trois (3) semaines après la piqûre infectante, le taux d'hémoglobine et d'hématocrite chute, reflétant l'anémie et de la splénomégalie symptômes majeurs des trypanosomoses bovines. Les atteintes nerveuses de types parésie des membres postérieurs, se traduisent le plus souvent par de l'affaiblissement du train postérieur, quelquefois de la parésie voire de la paralysie, peu avant la mort. Dans les formes suraiguës, les premiers apparaissent autour de 3 à 6 jours, séparés par des intervalles de rémission de 6 à 8 jours. Chaque accès aggrave le processus et la mort surviennent en 7 à 8 semaines. Chez les animaux chroniquement infectés, on note une détresse physiologique qui conduit à la cachexie, une réduction de la fertilité, l'anoestrus chez les femelles, les avortements et la mort.

Les lésions sont inconstantes, peu spécifiques et sans signes pathognomoniques. Ces lésions sont souvent liées aux troubles de la composition sanguine. Elles sont de types inflammatoires accompagnées de dégénérescence et de nécrose. Ces signes seront plus ou moins accusés suivant la durée de l'évolution de la maladie et l'espèce affectée et se traduisent par :

- ✓ une anémie due à une érythrophagocytose par les macrophages et une hémolyse par les métabolites de parasites ou par des complexes antigènes anticorps à la surface des globules rouges de même qu'un ictère ;
- ✓ des lésions vasculaires caractérisées par des foyers de nécrose touchant les artérioles et des oedèmes déclives ;
- ✓ des lésions cardiaques dans les formes chroniques avec myocardite congestive en plage associée parfois à de l'hydro-péricardite parfois dégénérative avec des foyers de nécrose ;

- ✓ une polyadénite avec hypertrophie, parfois des pétéchies sous capsulaires ;
- ✓ des atteintes dermatologiques par défaut de vascularisation. On observe un mauvais état du pelage ou une perte de poils ;
- ✓ des lésions congestives et d'hypertrophie atteignant les poumons (plages d'atélectasie, congestion des lobes apicaux), la rate, le foie, les reins ou d'autres organes ;
- ✓ un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire conduisant à des troubles de dysfonctionnement endocriniens.

2.3. Diagnostic

Le diagnostic de la trypanosome bovine est rendu difficile par l'absence de symptômes caractéristiques et par l'abondance des sources de parasites. De ce fait, seul l'examen de sang permet de déceler la présence des trypanosomes (**LEFEVRE et Coll., 2002**). Le diagnostic des trypanosomes bovins fait appel à différentes méthodes présentées ci-dessous.

2.3.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique repose sur les symptômes que présentent les animaux suspects. Ils sont variables selon les trypanosomes en cause et le stade d'évolution de la maladie. Ce diagnostic est basé sur l'anémie, la fièvre intermittente et quelquefois sur la réaction ganglionnaire, des troubles nerveux avec parésie, oedèmes et larmoiement. Il n'est pas de certitude car il n'y a pas de signes pathognomoniques et cette pathologie peut prêter à confusion avec plusieurs autres hémoparasitoses et certaines helminthoses. Ainsi chez les bovins, la trypanosomose est à différencier des autres maladies parasitaires telles que :

- ✓ les babesioses où il y a l'hémoglobinurie et l'ictère ;
- ✓ les helminthoses gastro-intestinales auxquelles sont souvent associées des diarrhées;
- ✓ les theilérioses caractérisées par des adénites ;
- ✓ l'anaplasmosse où l'anémie est plus sévère.

Toutefois, le diagnostic de certitude repose sur le diagnostic parasitologique car les différences entre la trypanosomose bovine et ces maladies ne sont pas toujours évidentes.

2.3.2. Diagnostic Parasitologique

Le diagnostic parasitologique a pour but la mise en évidence des trypanosomes soit directement, soit après concentration ou par inoculation des animaux de laboratoire. La recherche des trypanosomes se fait à partir de prélèvements de sang, de sérosité des oedèmes, de suc ganglionnaire, éventuellement de liquide céphalorachidien ou de décalques d'organes et du sang obtenus par ponction cardiaque (**CHARTIER et Coll., 2000**).

2.3.2.1. Examens microscopiques directs

✓ L'observation directe

L'observation immédiate d'une goûte de sang frais, entre lame et lamelle, peut être d'une grande utilité sur le terrain, pour contrôler la parasitémie d'animaux en cours d'observation ou de traitement, ou pour connaître l'état de santé du troupeau au cours des saisons. Une goûte de sang prélevée est déposée sur une lame propre et dégraissée, puis recouverte d'une lamelle et examinée au microscope, avec un objectif à sec x 20 ou x 40. Cet examen permet de reconnaître aisément les trypanosomes qui se déplacent, dans le champ microscopique, avec des mouvements ondulatoires plus ou moins rapides.

- *T. congolense* reste collé à un érythrocyte et ses mouvements sont lents ;
- *T. vivax* traverse rapidement le champ du microscope ;
- *T. brucei* lui se déplace aussi librement, mais beaucoup moins vite que *T. vivax*, et il décrit souvent des cercles (**BOYT, 1986**)

✓ **L'observation après coloration**

L'examen microscopique direct après coloration permet un diagnostic plus précis des trypanosomes. La méthode de coloration la plus utilisée est la méthode panoptique, qui associe deux colorants May-Grünwald et Giemsa (**CHARTIER et Coll., 2000**). L'examen est plus sensible mais l'identification plus délicate. Lorsque la parasitémie est faible, les résultats seront nettement améliorés en pratiquant systématiquement des goûtes épaisses en même temps que les étalements et, si possible, en complétant ces examens par la ponction d'un ganglion superficiel.

2.3.2.2. Examens microscopiques après concentration

La détection des trypanosomes sur frottis est très peu sensible. La concentration facilite grandement leur recherche, notamment lorsque la parasitémie est faible. Cette concentration est obtenue soit par centrifugation d'un volume donné du sang total, soit après séparation, par filtration des trypanosomes, soit après la lyse des hématies.

La technique qui donne les meilleurs résultats sur le terrain est la centrifugation différentielle en microtubules à hématocrite. Elle consiste à remplir avec du sang prélevé au niveau d'une veinule de l'oreille, $\frac{4}{5}$ ^{ème} d'un tube capillaire à hématocrite de diamètre intérieur préalablement hépariné. Les tubes, bouchés à une extrémité par la plasticine, sont disposés dans une centrifugeuse, à l'extrémité bouchée dirigée vers la périphérie, puis centrifugés

à 12000 tours/minute pendant 5 minutes. Les trypanosomes se retrouvent à l'interface globules blancs/plasma. L'observation doit être réalisée dans les quatre à cinq heures suivant le prélèvement. Elle se fait directement dans le tube sous le microscope à contraste de phase, avec un objectif x 20 en faisant varier la mise au point (**CHARTIER et Coll., 2000**). Mieux encore, on sectionne le tube capillaire 1mm au dessous et 3cm au dessus de la couche de globules blancs. Le contenu de la partie isolée est étalé sur une lame recouverte d'une lamelle et observé au microscope.

On peut également utiliser la technique de **Murray** ou (Buffy Coat Method) **BCM** qui consiste à examiner à l'état frais, entre lame et lamelle le Buffy Coat issu du tube capillaire, au microscope à fond noir. On coupe le tube capillaire afin d'en extraire le matériel biologique situé au niveau de l'interface globule rouges/plasma. Les trypanosomes sont brillants et attirent l'œil par leur mouvement. Cette technique est beaucoup plus sensible que celle des étalements ou des goûtes.

2.3.2.3. Inoculation à des animaux de laboratoire

L'injection de prélèvements (sang, liquide d'oedème etc.) provenant d'animaux suspects à des animaux sensibles permet de mettre en évidence, longtemps après, des trypanosomes rares au moment du prélèvement. On utilise la chèvre pour la recherche de *T. vivax* et les rats ou souris pour *T. congolense* et *T. brucei*. Les inoculations sont effectuées par voie sous cutanée ou intrapéritonéale. Cette méthode ne peut être pratiquée de façon courante sur le terrain, en raison du nombre d'animaux et du matériel nécessaire à sa mise en application.

2.3.2.4. Culture in vitro

Les cultures de trypanosomes in vitro sont délicates, longues et coûteuses et de ce fait très peu employées pour le diagnostic des trypanosomoses bovines. Ce procédé n'a pas d'application pratique dans le diagnostic des trypanosomoses sauf pour la mise en évidence de *T. theileri*. L'hémoculture est alors la méthode de choix.

2.3.3. Diagnostic séro- immunologique

Les tests sérologiques utilisent la réponse immunitaire des bovins infectés qui élaborent des anticorps. Ces méthodes de diagnostic vont permettre de mettre en évidence les traces de la présence ou du passage des trypanosomes dans les humeurs des animaux suspects. Elles tentent de déceler des anticorps se rapportant à des parasites connus utilisés comme antigènes. Ce sont des méthodes indirectes de diagnostic des trypanosomoses, parmi lesquelles on compte :

- Test d'immunofluorescence indirect
- Fixation de complément
- Hémagglutination passive
- Test immunoenzymatique, ou micro-ELISA

Toutefois, l'exécution et l'interprétation de ces tests demandent de bonnes connaissances en sérologie et la mise à disposition de laboratoires bien équipés (**ZWART et Coll., 1982**).

Par ailleurs, il existe une autre méthode d'hémagglutination appelée Test d'agglutination sur carte ou « Card Agglutination Test of Trypanosomiasis » (CATT). Il a comme principe l'agglutination des globules rouges préalablement traités par l'acide tannique et enrobés d'antigènes provenant de trypanosomes broyés, lorsque ces globules rouges sont mis en contact avec le sérum de

l'animal suspect. C'est une méthode hautement sensible avec *T. evansi* (GILL, 1964 cité par TOURE, 1975). D'après DIA & coll. (1997), la sensibilité et la spécificité sont satisfaisantes avec le CATT qui est, par ailleurs, un test facile à effectuer sur le terrain.

2.3.4. Diagnostic par PCR

La PCR ou l'amplification de gènes est une réaction en chaîne induite par l'ADN polymérase. C'est une méthode très simple qui permet de révéler la présence de segment d'ADN ayant des séquences de bases connues. La polymérisation est artificiellement obtenue en imposant des cycles thermiques à un mélange constitué d'ADN matriciel, de Taq polymérase, d'acide désoxyribonucléiques phosphates (dNTP), d'un tampon adéquat, et d'un couple d'oligonucléotides spécifiques. Les cycles sont constitués de trois (3) phases :

- une phase de dénaturation (94°C environ);
- une phase d'appariement des oligonucléotides avec la séquence complémentaire de l'ADN matriciel (50°C environ)
- une phase de polymérisation des acides nucléiques (70°C environ).

Le produit de la polymérisation est révélé par électrophorèse de l'ADN sur gel d'agarose à l'aide du bromure d'éthidium afin de visualiser l'ADN en lumière ultraviolette.

Une fois que le diagnostic des trypanosomes est confirmé, les bovins doivent être rapidement traités.

CHAPITRE 3 : LUTTE CONTRE LES TRYPANOSOMOSES BOVINES

3.1. Méthodes traditionnelles

L'intérêt de la médecine traditionnelle s'accroît constamment partout dans le monde. En Afrique, la médecine traditionnelle nécessite des améliorations considérables, lorsqu'on la compare avec celle de la Chine ou de l'Inde.

Dans la pratique de la médecine vétérinaire en milieu traditionnel, l'emploi des plantes est fréquent ; malheureusement, celles-ci ont fait l'objet de peu de travaux scientifiques. Les éleveurs, financièrement démunis, ont recours aux végétaux de leur environnement pour soigner leurs animaux. Quatre plantes médicinales ; *Cassia sieberiana* ; *Khaya senegalensis* ; *Terminalia avicennioides* et *Boscia senegalensis* sont les plantes les plus utilisées dans plusieurs pays de la région Ouest Africaine. Les feuilles, les racines et les écorces de tiges sont les parties les plus utilisées (**VITTOULEY, 2005**).

3.2. Méthodes modernes

Les méthodes modernes de lutte contre les trypanosomoses bovines découlent de l'épidémiologie de ces maladies. Elles devront en effet agir sur les trois éléments qui en conditionnent l'existence à savoir : les parasites, l'hôte mammifère (les bovins), et les vecteurs.

3.2.1. Elevage des bovins trypanotolérants

La capacité relative d'un animal à contrôler le développement des parasites et à limiter leurs effets pathologiques a été retrouvée chez les races bovines

africaines. Les bovins trypanotolérants font partie des taurins ou bovins sans bosse (*Bos taurus*), que l'on peut répartir en deux groupes :

- ✓ le groupe des taurins à longues cornes, représenté par ; La race N'Dama et la race Kouri
- ✓ le groupe des taurins à courtes cornes qui comprend l'ensemble des populations parmi lesquelles on distingue : les animaux de petite taille (Baoulé, Muturu des savanes, Somba, West African Dwarf Short Hort) et des taurins nains à courtes cornes (lagune, Muturu de forêt)

L'implantation de bétail trypanotolérant constitue l'une des meilleures méthodes pour développer l'élevage des gros bétails dans les pays où les pâturages, souvent très riches, sont inexploités du fait de la présence des glossines (**CHARTIER et Coll., 2000**)

3.2.2. Lutte antivectorielle

La lutte antivectorielle est essentiellement dirigée contre les glossines, qui constituent les principaux agents de transmission. On distingue la lutte biologique et la lutte chimique.

✓ La lutte biologique

Elle englobe les approches telles que la lutte génétique, l'utilisation des ennemis naturels des glossines (prédateurs, bactéries et champignons), l'éclaircissement forestier et la destruction du gros gibier (**VITOLEY, 2005**).

L'éclaircissement forestier a été abandonné du fait de son impact écologique désastreux. La destruction du gros gibier quant à elle, fut abandonnée à cause de son inefficacité, des difficultés logistiques et de ses effets néfastes sur l'environnement.

La lutte biologique en utilisant des ennemis naturels des glossines par l'introduction ou la multiplication des parasites des larves ou des pupes : hyménoptère *Pteromalidae* (*Spanlangia sp.*), coléoptères *Staphylinidae* (*Aleochara sp*) est une alternative. Là encore, les résultats n'ont pas été encourageants.

✓ les méthodes chimiques

Ces méthodes sont basées sur l'utilisation des produits insecticides contre les insectes vecteurs. Ces produits sont utilisés par pulvérisation au sol, par épandage aérien, par imprégnation de piège/écran ou par application sur les animaux hôtes.

Les insecticides les plus utilisés notamment au Sénégal sont la DDT et le DieldrinND. Ce sont des organophosphorés dangereux à cause de leur pouvoir résiduel élevé et de la pollution de l'environnement. A l'heure actuelle, le meilleur moyen de lutte anti-vectorielle en termes de simplicité, de coût, d'impact écologique et environnemental est l'utilisation des pièges et des écrans imprégnés d'insecticides constitués au sol.

3.2.3. Chimio prophylaxie et Chimiothérapie

La chimiothérapie est très largement utilisée pour la lutte contre les trypanosomes bovins. On estime que 35 millions environ des trypanocides sont administrés chaque année ; neuf médicaments trypanocides, appartenant à cinq familles chimiques différentes sont ou ont été utilisés, de façon plus ou moins intensive en médecine vétérinaire (**CHARTIER et Coll., 2000**). Ce sont :

- ✓ la suramine sodique, composé sodique (NaganolND NaganineND) ;
- ✓ la melarsamine, arsenical trivalent (Cymélarsan) ;

- ✓ les sels de phénanthridine :
 - le bromure d'homidium (EthidiumND) ;
 - le chlorure d'homidium (NovidiumND) ;
 - le bromure de pyrithidium (ProthidiumND) ;
 - le chlorhydrate de chlorure d'isométamidium (TrypadiumND ou SamorinND) ;
- ✓ l'acéturate de diminazene (BerenilND, VeribenND, TrypazèneND, TrypanND, GanasegND) ;
- ✓ des sels de la quinapyramine
 - Le méthyl-sulfate (AntrycideND ou TrypacideND sulfates) ;
 - Un mélange de sulfate et chlorure (AntrycideND ou TrypacideND, prosalt).

✓ Chimiothérapie

L'utilisation massive de médicaments trypanocides n'a pu être obtenue que grâce aux travaux d'**ELRLICH (1854-1915)** à qui on doit les premiers trypanocides. Plusieurs composés ont été utilisés pour lutter contre les trypanosomoses animales ; quelques uns restent encore utilisables (tableau I). Les molécules les plus utilisées dans la chimiothérapie et/ou chimioprévention de la trypanosomose animale sont ; le Diacéturate de Diminazène, le chlorure d'isométamidium et le bromure d'homidium (**D'IETEREN et Coll.1994**)

TABLEAU I : Les trypanocides vétérinaires

Produit	Dénomination commerciale	Activité (1)	Trypanosomoses sensibles	Utilisé chez	Solutions (p. 100)	Doses	Voies d'administration (2)	Remarques
Suramine	Suramine Naganol Naganine	C/P	<i>T.b. brucei</i> (s.l.) <i>T. evansi</i>	Canidés Camélidés Equidés	10	10 mg/kg/j (équidés, canidés)	IV ou IM	Homme : actif seulement en 1ère période. Camélidés : dose standard à 5g/animal en IV.
Mélarsonine	Cymélarosan	C	<i>T. evansi</i> <i>T.b. brucei</i>	Camélidés Equidés Canidés	0,5	0,25 mg/kg	SC ou IM	Soluble dans l'eau froide.
Homidium (bromure)	Ethidium	C/P	<i>T. vivax</i> <i>T. congolense</i>	Bovidés Petits ruminants Equidés	2,5	1 mg/kg	IM	Comprimés prourpres solubles dans l'eau tiède.
Homidium (chlorure)	Novidium	C	<i>T. vivax</i> <i>T. congolense</i>	Bovidés Petits ruminants	2,5	1 mg/kg	IM	Comprimés prourpres solubles dans l'eau froide.
Isoméamidium	Trypamidium- Samorin Veridium	C/P	<i>T. vivax</i> <i>T. congolense</i> <i>T.b. brucei</i> <i>T. evansi</i>	Bovidés Petits ruminants Equidés Canidés Camélidés	1	0,25 à 1 mg/kg	IM ou IV	Aux doses prophylactiques (0,50 à 1 mg/kg) : protection de 2 à 4 mois.
Diminazène	Berenil Veriben Trypazène Ganaseg Trypan	C	<i>T. Congolense</i> <i>T. vivax</i>	Bovidés Petits ruminants	7	3,5 mg/kg	SC ou IM	Granulés jaunes solubles dans l'eau froide. Sonatif de l'isoméamidium et de l'éthidium.
			<i>T.b. brucei</i>	Equidés Bovidés		7 mg/kg	IM	
			<i>T. evansi</i>	Camélidés		3,5 mg/kg	IM	
Quinapyramine (sulfate)	Antrycide (sulfate) Trypacide (sulfate)	C	<i>T. vivax</i> <i>T. congolense</i> <i>T.b. brucei</i> <i>T. simiae</i>	Bovidés Petits ruminants Canidés Camélidés	10	5mg/kg	SC	Poudre blanche soluble dans l'eau froide. Abandonné / résistance.
			<i>T. evansi</i> <i>T.b. brucei</i> <i>T. equiperdum</i>	Camélidés Equidés		3 mg/kg		

Source : CIRAD, 2001 [disponible sur : <http://epidetrop.fr>]

C : Curatif
P : Préventif

(2) IV : Intraveineuse
IM : Intramusculaire

SC : Sous-cutané

En ce qui concerne les trypanocides à base d'acéturate de diminazène qui sont des dérivés de diamines, on y rencontre de nombreux produits sur le marché : BerenilND, TrypazèneND, TrypanND, GanasegND, VeribenND, SangavetND, etc. Ce dernier se présente sous forme de poudre jaune à jaune orangé facilement soluble dans l'eau au taux de 7%, faiblement soluble dans l'éther et le chloroforme et de formule moléculaire :

Tétrahydrate $C_{22}H_{29}N_9O_6 \cdot 4H_2O$, Anhydrate $C_{22}H_{29}N_9O_6$.

Le diminazène est très efficace contre divers hémoprotozoaires (trypanosomes, babesie etc.). Il est très actif sur les infections à *T.congolense* et *T.vivax* à une seule administration, à la dose de 3,5 kg. Les trypanosomes disparaissent de la circulation au bout de 12 à 36 heures après son administration. Ses multiples avantages tels que sa grande activité, sa stabilité, sa facilité d'emploi, sa très faible toxicité, fait du diminazène le médicament de choix pour combattre la chimiorésistance à l'égard de la quinapyrine et tous les dérivés phénanthridinium. **(CHARTIER, et Coll., 2000 ; AROWOLO et IKEDE ,1977)**

➤ Mécanisme d'action

Dans un premier temps, il y a un changement morphologique induit par le diminazène. L'exposition de trypanosomes au diminazène (in vivo ou in vitro) produit une population d'organismes dépourvus de kinétoplastes (organe cible). Le pourcentage de trypanosomes akinétoplastiques est proportionnel à la dose de diminazène **(CHITAMBO et Coll., 1992)**

D'autres travaux menés sur des souris ont établi que l'exposition de *T.brucei* à de faibles doses de diminazène s'accompagne d'une accumulation de diminazène au niveau du kinétoplaste et ensuite dans le noyau.

L'accumulation de diminazène rapidement et spécifiquement dans le kinétoplaste, organite parasitaire contenant de l'ADN suggère une inhibition sélective de la synthèse de l'ADN parasitaire (**CHITAMBO et Coll., 1992**).

✓ **La Chimio prophylaxie**

En raison des risques possibles de créations de souches de trypanosomes résistants, il est convenable de pratiquer la chimiothérapie avec la plus grande prudence. On ne devrait, en fait employer les médicaments trypanopréventifs que sur du bétail contrôlé, lorsque l'on a l'assurance que le rythme des traitements et les conditions d'emploi sont parfaitement respectés. Trois produits possèdent une activité d'assez longue durée pour pouvoir, en pratique, être utilisés chez les bovins (tableau II)

On fait appel à une chimio prophylaxie dans certaines circonstances à savoir :

- ✓ les bovins transhumants dans les régions à risque : les animaux sont traités avec un trypanopréventif et au retour avec un trypanocide afin d'éliminer les souches éventuellement résistantes au trypanopréventif et celle contractées en fin de prophylaxie lors de la transhumance ;
- ✓ Les bovins de boucherie traversant à pied les zones infestées par les insectes vecteurs du trypanosome (mouches tsé-tsé) ;
- ✓ Les bovins de trait ou animaux sensibles vivants dans les régions à risque élevé. La protection se fera toute l'année ;
- ✓ Les jeunes bovins de race trypanotolérante élevés en milieu fortement infesté de glossines. La chimio prévention doit être faite pendant les 15 jours qui suivent leur naissance.

TABLEAU II : Emploi des médicaments trypanopréventifs

Nom	Solution Aqueuse	Injection	Dose de produit actif	Volume de solution à injecter	Indications	Durée de protection
Isométymidium	1à 2% eau froide	IM profonde	0.5à1 mg/kg	5 à 10 ml /100kg	T .vivax T.congolense T.brucei	2 à 4 mois
Pyrithidium	2% eau bouillante	IM profonde	2mg/kg	10 ml /100kg	T .vivax T.congolense	2 à 4 mois
Bromure d'homidium	2.5%eau tiède	IM	1mg/kg	4ml/100kg	T .vivax T.congolense	1 mois

Source : **CHARTIER et Coll., 2000**

La chimiothérapie et la chimioprophylaxie demeurent à l'heure actuelle les seules méthodes pratiques de lutte contre la trypanosomose bovine mais leur efficacité diminue à cause de l'émergence de la chimiorésistance.

3.3. Chimiorésistance

Tous les produits trypanocides, qu'ils soient curatifs ou préventifs, peuvent provoquer l'apparition de souches de trypanosomes chimiorésistants. Les trypanosomes deviennent résistants lorsqu'ils sont en contact avec un trypanocide à dose insuffisante pour assurer leur destruction. Une telle situation est due à diverses causes :

- ✓ La concentration efficace n'a pas été atteinte, soit parce que la dose administrée est insuffisante, soit parce que le poids de l'animal a été sous-estimé ;
- ✓ Il est formé au point d'injection, un abcès suivi du rejet d'une partie du médicament, ou une réaction d'enkystement qui a empêché sa diffusion dans l'organisme ;
- ✓ l'intervalle séparant deux traitements préventifs a été trop long, ou bien les animaux n'ont plus été traités alors qu'ils étaient toujours exposés à l'infection ;
- ✓ un produit préventif a été administré à un animal à la place d'un médicament curatif ;
- ✓ le produit acheté n'est pas authentique, et contient une dose de trypanocide inférieure à celle indiquée sur l'emballage.

Toutefois il existe une résistance croisée entre produits ayant les mêmes parentés chimiques mais également entre les produits différents (**CHATIER et Coll., 2000**). C'est ainsi qu'il faut changer de produit et utiliser un médicament connu pour son activité sur les trypanosomes résistants à ce produit :

- la résistance à la suramine sera traitée par la mélarsamine ;
- les résistances au bromure d'homidium, au bromure de pyrithidium ou à l'isométhamidium peuvent être vaincus avec le diaminazène ;
- la résistance aux dérivés de la quinapyrine et au diminazène sera traitée par l'isométamidium.

DEUXIEME PARTIE : LES VITAMINES

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LES VITAMINES

1. Introduction

1.1. Définition

Le mot vitamine vient de la contraction de deux mots:

Vitale = vie et Amine = molécule organique.

L'expression « amine vitale » a été utilisée pour la première fois par les chercheurs **CASIMIR FUNK** et **Sir Frédéric GOWLAND HOPKINS**, lors de leurs travaux sur une substance cristalline isolée de l'enveloppe de riz, qui prévient et guérit le bériberi. Ce terme a ainsi évolué vers le terme « vitamine ». Ce sont des molécules organiques, non énergétiques agissant à doses infimes et indispensables au bon fonctionnement de l'organisme qui, ne pouvant les synthétiser, doit les puiser dans l'alimentation. Elles agissent comme catalyseurs des réactions du métabolisme cellulaire. Leur carence provoque des troubles graves dans le cas de carences avancées, ou des troubles moins grave dans l'hypovitaminose, car leur action est spécifique.

1.2. Historique

Bien que la découverte des vitamines soit récente, puisqu'elle date du XX^e siècle, leur existence était déjà envisagée depuis la haute antiquité. Des affections liées à des carences alimentaires étaient connues sans que les causes de ces affections aient été identifiées. L'une des affections était le scorbut, dû a une carence en L-ascorbates qui frappait en principe les troupes militaires en campagnes, les marines et toutes personnes ne consommant pas d'aliment frais. C'est au XIX^e siècle que l'on a montré que cette affection pouvait être guérie par la consommation d'agrumes, ce qui a amené la marine

Britannique à commander pour la première fois la distribution du jus de citron aux marins. Mais ce n'est qu'à la fin du XIX^e siècle que leur existence fût révélée par un médecin Hollandais, **CHRITIAN EIJKMAN**, qui découvrit qu'il était possible de soigner une maladie très grave et très répandue en Extrême-Orient: le bériberi (une maladie causée par un déficit en vitamine B₁), par absorption du son du riz décortiqué. Ils ont donc ainsi pu mettre en évidence le rôle de la vitamine B₁.

Cependant, c'est en **1912** que cette substance reçut une dénomination par **CASIMIR FUNK** qui, en reprenant les travaux d'**EIJKMAN** sur le bériberi, mit en évidence dans les écorces du riz, une substance qu'il appela vitamine « amine nécessaire à la vie » : c'était la vitamine B₁.

1.3. Mode d'action

Les mécanismes d'action des vitamines sont assez mal connus. Ce que nous savons, c'est qu'elles interviennent comme biocatalyseurs, en déclenchant sans y prendre part, les processus de construction des matériaux qui constituent l'organisme vivant.

1.4. Carence ou hypovitaminose

Ce sont des affections résultantes d'une diminution de la concentration de vitamine dans l'organisme. En général, de nombreuses situations peuvent produire un déficit en vitamines parmi lesquelles on peut citer :

- une alimentation déséquilibrée ou un régime alimentaire trop strict,
- Une augmentation des besoins corporels, tels que lors de la gestation et la lactation,
- L'ensoleillement insuffisant, surtout chez des animaux vivants dans des régions peu ensoleillées,

- La pollution de l'environnement qui augmente les besoins en vitamines, en particulier la vitamine A,
- L'absorption altérée lors de certaines affections hépatiques ou intestinales.

1.5. Excès ou hypervitaminose

L'excès en vitamines peut être dû à une consommation abusive de cocktails polyvitaminiques qui peuvent entraîner des effets néfastes pour l'organisme comme la production des radicaux libres qui sont des facteurs de vieillissement. Il est donc nécessaire de contrôler tous les apports vitaminiques en particulier les vitamines qui ont tendance à s'accumuler dans le foie et dans de nombreuses glandes endocrines. Le risque avec les vitamines hydrosolubles étant moins important, car l'excès de ces vitamines est éliminé dans les urines.

2. Classification des vitamines (MOULIN et COQUEREL, 2002 ; REGINALD et Coll., 2000 ; LE GRUSSE et WATIER, 1993)

Il existe un grand nombre de vitamines dans la nature dont beaucoup ne sont pas encore répertoriées. Selon la nomenclature il existe 13 vitamines: 9 hydrosolubles et 4 liposolubles. Cependant il peut exister, pour une vitamine de nombreux sous groupes.

Les vitamines ne présentent aucun caractère structurel commun. Elles sont classées en deux groupes selon leur solubilité: les vitamines liposolubles et les vitamines hydrosolubles.

2.1. Vitamines liposolubles

Ce sont des vitamines solubles dans les graisses. Il s'agit des vitamines A, D, E et K. Ces vitamines ont la particularité de s'accumuler dans les divers organes du corps, en particulier le foie en y constituant des réserves qui peuvent y être pendant plusieurs mois. Il est donc prudent de ne pas les consommer en excès.

Un surplus de vitamine ne peut pas améliorer les performances d'un organe qui fonctionne déjà normalement. Elles sont variablement sensibles à différents paramètres tel que : la chaleur, la lumière, les agents oxydants et réducteurs, à l'humidité, les bases et les acides.

2.1.1. Vitamine A

La vitamine A existe dans la nature sous deux formes :

- le Rétinol (la forme active de la vitamine A), directement assimilable par le corps.
- la provitamine A (précurseur de la vitamine A), dont le plus connu est le béta-carotène qui est transformée par l'intestin en rétinol utilisable par le corps.

Les ruminants bénéficient de la vitamine A sous forme de Provitamine A présente dans de nombreux végétaux.

La vitamine A est un anti-oxydant, élément qui protège contre les maladies en neutralisant les molécules d'oxygène instables que sont les radicaux libres, du corps. Cette vitamine est impliquée dans la vision nocturne et la croissance.

Bien que rare, la carence en vitamine A peut apparaître à la suite de troubles particuliers, altérant l'absorption de la vitamine A ou de la provitamine A. Des symptômes de cette carence peuvent alors se manifester par : des troubles de

la vision nocturne, opacité de la cornée, problèmes de croissance osseuse, faible résistance aux maladies et des troubles digestifs.

2.1.2. Vitamine D ou Calciférol

La vitamine D est relativement peu répandue dans la nature. On la trouve essentiellement dans les aliments d'origine animale, ainsi que dans quelques aliments d'origine végétale sous forme d'Ergocalciférol. Elle est présente dans les champignons, les levures et les céréales et est également synthétisée par la peau, à partir des dérivés de cholestérol (7-déhydrocholestérol).

La vitamine D joue un rôle essentiel non seulement dans la formation osseuse où elle intervient dans le processus d'absorption du calcium et du phosphore par l'intestin en participant ainsi à la consolidation des os sous la forme de 1,25-dihydroxylvitamine D, mais aussi dans la consolidation des dents.

La carence en vitamine D est essentiellement liée à un manque d'ensoleillement, mais elle peut trouver sa cause dans une mauvaise absorption intestinale consécutive à la consommation de médicaments ou à des troubles héréditaires.

Deux affections particulièrement graves sont attachées à la carence en Vitamine D : le Rachitisme (affection caractérisée par une mauvaise calcification des os qui perdent leur rigidité et se déforment), et l'ostéomalacie (affection qui entraîne des douleurs, ramollissements et déformations osseuses).

2.1.3. Vitamine E ou Tocophérol

La vitamine E est très répandue dans la nature. On la trouve aussi bien dans les aliments d'origine animale que dans les aliments d'origine végétale.

La vitamine E est un puissant anti-oxydant qui s'oppose à l'action néfaste des radicaux libres sur les cellules du corps, d'où son rôle anti-vieillessement, anti-cancer et dans la prévention des maladies cardio-vasculaires.

Il est rare de constater une carence en vitamine E, car l'organisme en constitue d'importantes réserves, en particulier dans le foie. De plus, cette vitamine est présente dans de nombreux aliments.

2.1.4. Vitamine K

La vitamine K est très répandue dans la nature. Les aliments les plus riches sont les épinards et les choux-fleurs. Elle est indispensable à la coagulation du sang.

La carence en vitamine K peut entraîner des hémorragies.

2.2. Les vitamines hydrosolubles

Ce sont des vitamines solubles dans l'eau et elles ne sont pas stockées dans l'organisme (à l'exception de la vitamine B₁₂); leurs apports doivent donc être assurés quotidiennement par l'alimentation. Ces vitamines sont apportées par la quasi-totalité des groupes d'aliments (viande, poisson, œufs, produits laitiers, céréales, fruits et légumes).

Il s'agit de la vitamine C et les vitamines du groupe B (B₁, B₂, B₃ ou PP, B₅, B₆, B₈ ou H, B₉ et B₁₂).

2.2.1. Vitamine C ou Acide Ascorbique

On la trouve principalement dans les aliments d'origine végétale, surtout dans les agrumes et en moindre quantité dans les aliments d'origine animale. Du

fait de leur solubilité dans l'eau, ils sont rapidement éliminés par l'organisme, d'où la nécessité d'un apport quotidien.

Chez les animaux domestiques en général, la vitamine C peut être synthétisée à partir du glucose, d'où la rareté des cas de carence.

Etant un puissant antioxydant, la vitamine C joue un rôle essentiel dans de nombreux processus vitaux tel que :

- la diminution de la perméabilité capillaire, et possède une action antihémorragique,
- la résorption intestinale du fer (action antianémique),
- la détoxification, en favorisant les oxydations par le système du cytochrome P₄₅₀,
- le freinage du vieillissement par son action antioxydante,
- l'accélération de la cicatrisation par son rôle d'entretien des tissus,
- l'augmentation de la résistance aux infections, la vitamine C favorise la synthèse de l'interféron, substance responsable de la lutte contre les invasions microbiennes et virales des cellules.

Les carences en vitamine C sont rares, car elle est présente dans de nombreux fruits et légumes.

2.2.2. Vitamines du Groupe B

Les vitamines du group B interviennent comme coenzymes ou constituants de coenzymes, et sont impliquées dans tous les systèmes de l'organisme.

2.2.2.1. Vitamine B₁ ou Thiamine

La vitamine B₁ est très répandue dans la nature. On la trouve aussi bien dans les aliments d'origine animale que végétale. Chez les ruminants, la vitamine B₁ est synthétisée par leur flore bactérienne.

La thiamine joue un rôle essentiel dans la production d'énergie nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme, à savoir l'assimilation du sucre, la stimulation d'appétit et l'équilibre nerveux.

2.2.2.2. Vitamine B₂ ou Riboflavine

La riboflavine est l'une des vitamines les plus répandues dans la nature tant dans les aliments d'origine animale que végétale. Les ruminants en synthétisent une partie par l'intermédiaire de leur flore intestinale.

Elle joue un rôle déterminant dans l'action de certaines enzymes nécessaires au processus de respiration et de production d'énergie des cellules.

Elle est impliquée dans le mécanisme de synthèse des protéines, et assure des fonctions variées tels que l'équilibre nutritif, le facteur de croissance, l'hygiène de la vue.

2.2.2.3. Vitamine B₃ ou PP ou acide nicotinique ou nicotinamide

La vitamine PP est aussi très répandue dans la nature. Elle existe en quantité particulièrement importante dans les céréales, la levure et les légumes secs. L'organisme peut la fabriquer à partir du tryptophane qui est un acide aminé essentiel, mais de façon insuffisante.

La vitamine PP participe aux réactions qui produisent de l'énergie dans les tissus, par transformation biochimique des sucres, des graisses et des protéines. Elle est nécessaire à la croissance et intervient dans la synthèse des hormones telles que l'oestrogène, la progestérone, la testostérone, l'insuline.

Une carence en vitamine PP est généralement liée à une carence de l'ensemble des vitamines du groupe B. La carence est liée à la malnutrition, et entraîne des troubles non spécifiques tels que l'insomnie, l'affaiblissement, l'engourdissement, les problèmes digestifs, les névralgies, une langue rouge (chez le chien). En cas de carence totale, due à une carence simultanée en vitamine PP et en tryptophane, il y a apparition du pellagre (maladie qui se manifeste par plusieurs types de symptômes qui peuvent se regrouper en trois D : dermatose, diarrhée, démence).

2.2.2.4. Vitamine B₅ ou acide Pantothénique

La vitamine B₅ est présente dans presque tous les aliments d'origine végétale ou animale. Les ruminants sont eux-mêmes capables de synthétiser la vitamine B₅, à partir de leur flore intestinale.

L'acide pantothénique est un constituant d'une substance, le Coenzyme A, qui intervient dans les réactions métaboliques permettant la libération de l'énergie à partir des glucides et des acides gras. De plus, il favorise le renouvellement des cellules de la peau et des muqueuses, la cicatrisation, la pousse des poils, et joue un rôle essentiel dans les mécanismes régulateurs de l'adrénaline, de l'insuline et de la porphyrine (un précurseur de l'hémoglobine).

Les symptômes des carences sont nombreux et peu spécifiques. La carence peut provoquer l'insomnie, les crampes dans les pattes, la paresthésie, la fatigue, les troubles gastro-intestinaux, un état dépressif, les infections respiratoires, de l'hypoglycémie, un déficit immunitaire, et une chute des poils.

2.2.2.5. Vitamine B₆ ou pyridoxine

La vitamine B₆ est présente dans de nombreux aliments. Elle est essentielle au métabolisme des acides aminés et des protéines. Cette vitamine participe à beaucoup de fonctions métaboliques. Elle est impliquée dans plus de soixante systèmes enzymatiques participants au métabolisme des protéines.

La vitamine B₆ participe à la synthèse des acides aminés et est essentielle à la synthèse de niacine à partir de tryptophane. Elle régule aussi la libération du glycogène hépatique dans les muscles.

La carence en vitamine B₆ se manifeste par des signes cutanés, muqueux, neuropsychiatriques et hématologiques. Comme la carence en vitamine B₆ est le plus souvent associée à des déficits en d'autres vitamines du groupe B, ces signes sont donc rarement spécifiques.

2.2.2.6. Vitamine B₈ ou biotine

La vitamine B₈ se trouve à l'état de trace dans la plupart des tissus animaux et végétaux. Elle joue un rôle clé dans le métabolisme des protéines, des graisses et des glucides.

La biotine est nécessaire à l'utilisation de protéines, de l'acide folique et de la vitamine B₁₂. De plus elle est indispensable à une croissance normale et au bon fonctionnement de l'organisme et réduit l'excrétion de sébum (produit de sécrétion gras, élaboré par les glandes sébacées et dont l'un des rôles est la protection de la peau) qui est la principale cause de la chute des poils.

Les carences en biotine sont très rares. Lorsqu'elles surviennent, elles sont caractérisées par des troubles métaboliques. Les symptômes de carence sont variés : asthénie, anorexie, hypotonie, ataxie, retard psychomoteur, alopecie,

glossite, chéillite et, fréquemment, candidoses cutanéomuqueuses. Les carences graves et prolongées provoquent notamment une chute des poils.

2.2.2.7. Vitamine B₉ ou acide folique

La vitamine B₉ se trouve principalement dans les légumes à feuilles (d'où son nom de *folium* qui signifie en latin feuille). C'est pourquoi l'on parle couramment de folates.

Cette vitamine rentre dans la formation des protéines, la synthèse de l'ADN et le métabolisme des acides aminés. Elle joue également un rôle important au niveau de la croissance et du développement du fœtus, surtout dans la région cervicale et du développement normal du tube neural chez l'embryon. Elle a notamment un rôle important dans la formation des globules rouges, le fonctionnement du système nerveux central et du système immunitaire, ainsi que dans la cicatrisation des blessures et des plaies. Elle est utile à la production des nouvelles cellules, ce qui la rend particulièrement importante durant les périodes de croissance rapide du nouveau né. Conjointement avec la vitamine B₆ et la vitamine B₁₂, la vitamine B₉ contribue à prévenir la formation d'homocystéine, qui un acide aminé présent dans le sang. De plus, elle permet la croissance et la reproduction cellulaire, et elle est généralement utilisée pour vaincre l'anémie.

Les carences en vitamine B₉ provoquent une dépression avec des troubles psychiques et neurologiques, de l'apathie, une baisse d'appétit entraînant une perte de poids et des dysfonctionnements au niveau du système digestif à l'origine des diarrhées et des nausées, une inflammation de la langue (glossite), des palpitations cardiaques.

Une carence grave peut provoquer une anémie, une altération des muqueuses de la paroi du col de l'utérus, des intestins, de l'estomac et du vagin (les cellules deviennent malignes), et aussi un retard de croissance.

2.2.2.8. Vitamine B₁₂

Compte tenu de son importance dans notre étude, nous ferons une synthèse plus détaillée de la vitamine B₁₂ dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 2 : VITAMINE B₁₂

2.1. Historique (MOULIN et COQUEREL, 2002 ; LE GRUSSE et WATIER, 1993)

La vitamine B₁₂, nom commun désignant les cobalamines ainsi que les folates sont deux vitamines hydrosolubles indispensables au maintien d'une hématopoïèse normale.

L'histoire de la vitamine B₁₂ commence dès 1925 ;année au cours de laquelle, **WHIPPLE** met en évidence expérimentalement l'action antianémique du foie de veau. Un an plus tard **MINOT ET MURPHY** établissent que cette thérapeutique est capable d'interrompre l'évolution progressive de l'anémie pernicieuse de Biermer.

Entre 1928 et 1929, les travaux de **CASTLE** donnent une nouvelle orientation aux recherches, en formulant l'hypothèse que la substance antipernicieuse est composée d'un facteur extrinsèque fourni dans l'alimentation, notamment le foie, et d'un facteur intrinsèque présent dans la muqueuse gastrique.

En 1948, une nouvelle étape est franchie avec l'isolement à partir du foie, d'une substance cristalline de couleur rouge, la vitamine B₁₂, à l'état de Cyanocobalamine qui n'est autre que le facteur extrinsèque de **CASTLE**. On réussit en 1955 à établir la structure chimique de la Cyanocobalamine qui a été isolée du foie. Il apparaît au cours des années suivantes que plusieurs facteurs légèrement différents, ayant tous une activité vitaminique B₁₂, possèdent en commun le noyau cobalamine que l'on considère alors comme probablement le véritable principe actif. C'est en 1973 que la synthèse chimique de la Cyanocobalamine est réalisée par **WOODWARD** et ses collaborateurs.

2.2. Sources (REGINALD et Coll., 2000)

La vitamine B₁₂ est synthétisée exclusivement par des micro-organismes. Les végétaux n'en contiennent pas. Les ruminants synthétisent cette vitamine dans le rumen grâce à l'activité symbiotique de leur flore intestinale. Chez les monogastriques on ne peut guère compter que sur un apport exogène, la vitamine B₁₂ alimentaire étant principalement fournie par la chair des ruminants et des produits laitiers. Certains monogastriques comme le cheval ou le lapin synthétisent la vitamine B₁₂ à partir du cobalt dans leur caecum. Les Cyanocobalamines sont mises en réserve dans différents organes et notamment dans le foie. Les sources riches en cette vitamine sont constituées par la farine de poisson, le foie et le lait.

2.3. Propriétés biologiques

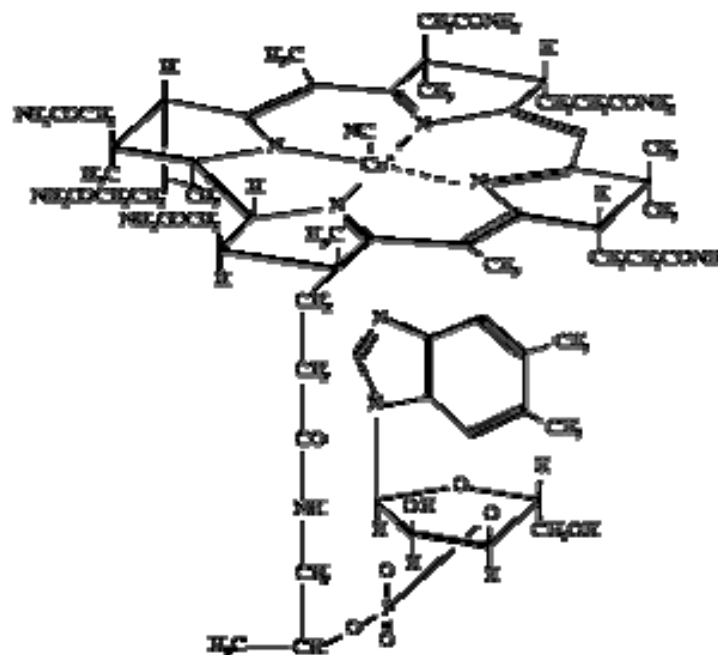
La vitamine B₁₂ est présente dans les aliments sous forme de complexe protéique. Elle est libérée dans le tube digestif sous l'effet de la chaleur, de l'acide chlorhydrique gastrique et des enzymes gastro-intestinaux. Elle est ensuite absorbée selon deux mécanismes :

- dans un premier temps, la diffusion passive qui permet à la vitamine B₁₂ d'être absorbée par la muqueuse sur toute la longueur de l'intestin. Ceci n'est valable que lorsque la quantité de vitamine B₁₂ est importante.
- Dans un deuxième temps, une partie importante de vitamine B₁₂ est absorbée à partir de la biosynthèse microbienne dans des réservoirs digestifs chez les ruminants. Une partie de cette vitamine synthétisée est absorbée, et passe dans la circulation sanguine, puis elle est répartie dans différents organes.

2.4. Structure chimique

La vitamine B₁₂ ou cobalamine, est une macromolécule composée d'un noyau tétrapyrrolique (noyau corrine) qui renferme en son centre un atome de cobalt relié à quatre atomes d'azote. Le terme de cobalamine a été utilisé pour ces composés. Le groupement cyanique peut être remplacé par d'autres ligands. L'ion cobalt situé au centre du noyau corrine peut fixer divers substituants ;

- le cyanure, dans ce cas on obtient la Cyanocobalamine (figure 7)
- le groupe hydroxyle, et on obtient l'Hydroxocobalamine (figure 8)
- le groupe méthyle, et on obtient la méthylcobalamine
- un résidu adénosyl, le 5-déoxyadénosyl, et on obtient l'adénosylcobalamine.



Vitamine B12 ou Cyanocobalamine

NC = cyano

Figure 7 : Structure chimique de la Cyanocobalamine
Source : PHARMACORAMA, 2005

Lorsque ce dernier est un groupement hydroxyle (OH), il en résulte l'Hydroxocobalamine, également dénommée vitamine B_{12a} ou vitamine B_{12b} (figure 8). Le cobalt présent au centre du noyau tétrapyrrolique peut se trouver sous différents degrés d'oxydoréductions, trivalent, divalent ou monovalent. Dans l'Hydroxocobalamine, le cobalt est à l'état trivalent.

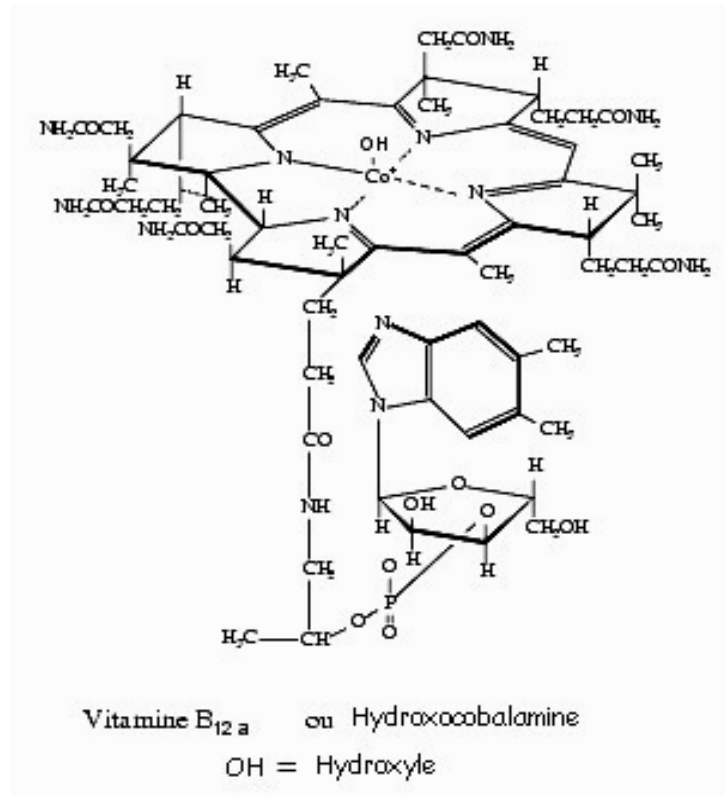


Figure 8 : Structure chimique de l'Hydroxocobalamine
Source : PHARMACORAMA, 2005

2.5. Propriétés physico-chimiques

La vitamine B₁₂ a l'aspect d'une poudre cristalline de coloration rouge foncée. Elle est soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'eau (12,5g/l), insoluble dans l'éther, l'acétone, et dans le chloroforme.

La Cyanocobalamine cristallisée et ses solutions neutres ou faiblement acides sont relativement stables à la chaleur, mais instables à la lumière et aux rayons ultraviolets. L'Hydroxocobalamine quant à elle est soluble dans l'eau et dans l'alcool. Elle est librement soluble dans le méthyle alcool, pratiquement insoluble dans le chloroforme et dans l'éther.

2.6. Métabolisme (LE GRUSSE & WATIER, 1993)

La molécule de vitamine B₁₂ sous la forme de Cyanocobalamine et d'hydroxocobalamine est stable, alors que sous forme d'adénosyl et de méthylcobalamine, elle l'est moins.

2.6.1. Absorption

L'absorption des cobalamines après libération, par l'HCl gastrique et la pepsine est dépendante du facteur intrinsèque d'origine fundique. Leur liaison spécifique au facteur intrinsèque est indispensable à leur absorption au niveau de l'iléon distal. Le passage de la vitamine B₁₂ à travers la paroi intestinale exige l'intervention de certains composés protidiques ayant le pouvoir de complexer la molécule de vitamine. Ces facteurs sont appelés « facteurs intrinsèques ». Les cobalamines absorbées se retrouvent dans le sang portal, liées à la transcobalamine II qui est une protéine de transport spécifique et essentielle à la pénétration des cobalamines dans les cellules utilisatrices. Après protéolyse de la transcobalamine II, les cobalamines se lient aux enzymes spécifiques telles que la méthyle cobalamine qui assure la synthèse de la méthionine, et l'adénosyl cobalamine qui assure la conversion de l'acide méthyle malonique en acide succinique.

Lors de l'administration de fortes doses par voie orale, une proportion d'environ 1 % est absorbée selon un mécanisme de diffusion passive tout le long de l'intestin.

2.6.2. Distribution

La vitamine B₁₂, liée à une protéine de transport, gagne le foie par la veine porte. Elle diffuse ensuite dans tous les tissus. Dans le plasma, la vitamine B₁₂ est liée à des protéines de transport appelées transcobalamines (TC) qui sont des glycoprotéines sécrétées par les entérocytes et les hépatocytes, dont il existe trois types : TCI, TCII, TCIII.

- La TCI, est une glycoprotéine qui transporte la majorité des cobalamines circulantes sous forme méthylée. Elle véhicule la vitamine B₁₂ aux organes de réserves (foie).

- La TCII, est une globuline impliquée dans le transport de la vitamine nouvellement absorbée vers la circulation portale et entre les différents compartiments de l'organisme. Elle est indispensable au transport intracellulaire de la vitamine B₁₂.

- La TCIII, est une glycoprotéine dont la fonction exacte n'est pas bien précisée. Elle pourrait jouer un rôle dans la pénétration hépatique de la vitamine B₁₂.

La majorité de vitamine B₁₂ circulante se trouve dans le plasma sous forme de méthylcobalamine liée à la TC I. Le complexe formé par la vitamine B₁₂ liée à son transporteur qui est la TC I, circule dans le sang, se fixe par sa partie protéique à un récepteur membranaire spécifique et pénètre dans la cellule.

La partie protéique est dégradée et la vitamine B₁₂ est libérée. Elle est transformée en coenzymes actifs tels que la méthylcobalamine (CH₃-B₁₂) au niveau du cytoplasme ou l'adénosylcobalamine (ad-B₁₂) au niveau de la mitochondrie.

2.6.3 Excrétion

La bile est la principale voie d'excrétion de la vitamine B₁₂. Les 2/3 de la vitamine B₁₂ excrétée par la voie biliaire et sont ensuite résorbés par la muqueuse iléale, formant ainsi un cycle entéro-hépatique. Le reste est éliminé dans les matières fécales. L'excrétion de la vitamine B₁₂ dans l'urine est normalement très faible.

2.7. Fonctions

La vitamine B₁₂ en tant que constituant essentiel de plusieurs systèmes enzymatiques, assure un certain nombre de fonctions métaboliques fondamentales. Les différentes fonctions de la vitamine B₁₂ sont : le transméthylation, la synthèse protidique, le métabolisme de l'acide folique, le métabolisme du propionate, le métabolisme des acides gras, et la production des hématies.

2.7.1. Méthylation de l'homocystéine en méthionine

La vitamine B₁₂ tout comme l'acide folique intervient dans la transformation de l'homocystéine en méthionine par la méthionine synthétase. La vitamine B₁₂ accepte le groupement méthyle du méthylène tétrahydrofolate et le transfère sur l'homocystéine qui devient la méthionine (Figure 9). Autrement dit, la

méthylcobalamine joue un rôle de donneur de groupement méthyle pour la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine (**LAMAND ,1991**)



Figure 9 : Schémas de la réaction de transfert de groupement méthyle

Cette réaction a plusieurs conséquences :

- la synthèse de méthionine, qui sera ensuite transformée en S-adénosyl-méthionine (SAM), nécessaire à de très nombreuses méthylations ;
- la régénération de l'acide tétrahydrofolique, THF, accepteur de groupe monocarboné. La déficience en vitamine B₁₂ inhibe la régénération de l'acide tétrahydrofolique ;
- la réduction de la concentration d'homocystéine dont l'augmentation peut être néfaste.

2.7.2. Isomérisation du méthylmalonyl-co A

La transformation du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA mutase, dépend de la vitamine B₁₂ sous forme d'adénosylcobalamine. La méthylmalonyl-CoA intermédiaire du catabolisme de la valine, de l'isoleucine, de la méthionine et de la thréonine, va après avoir été isomérisée en succinyl-CoA, entrer dans le cycle de Krebs. Un état de carence en vitamine B₁₂ entraîne un blocage secondaire de cette réaction.

L'acide méthylmalonique ainsi accumulé va être excrété dans les urines. Ce qui est à la base d'un test d'exploration des carences en vitamine B₁₂.

2.7.3. Métabolisme de l'acide Propionique

Chez les animaux, le propionate d'origine alimentaire ou métabolique est transformé en succinate, qui entre ensuite dans le cycle de krebs. Le propionate et le succinate renfermant respectivement trois et quatre carbones, ce processus exige donc l'introduction d'une unité à un carbone. Les 5 étapes suivantes sont impliquées :

1. propionate + ATP + CoA \longleftrightarrow Propionyl -Co -A
2. propionyl-Co-A + CO₂ \longleftrightarrow méthylmalonyl-CoA (a)
3. méthylmalonyl-CoA + ATP \longleftrightarrow méthylmalonyl-CoA (b)
4. méthylmalonyl - CoA (b)' \longleftrightarrow Succinyl -CoA
5. méthylmalonyl - CoA (b) \longleftrightarrow Succinate + propionyl-CoA

La méthylmalonyl-CoA (a) est un isomère inactif. Sa forme active (b) est transformée en succinyl-CoA par une méthylmalonyl isomérase ou méthylmalonyl mutase (réaction 4). La coenzyme impliquée étant un dérivé de la vitamine B₁₂, son absence modifie le métabolisme du propionate ou peut même le bloquer. La transformation du propionyl-CoA en méthylmalonyl-CoA (réaction 2) est catalysée par une carboxylase dépendant de la biotine. Dans le cas d'un approvisionnement suffisant en biotine, en cas de déficit en vitamine B₁₂ au niveau métabolique, le métabolisme du propionate conduit au méthylmalonate qui ensuite est excrété dans l'urine. L'excrétion urinaire de méthylmalonate donne une idée de la gravité de la carence en vitamine B₁₂ (MILHAUD ,1961).

2.7.4. Production des Hématies

La vitamine B₁₂ est nécessaire pour les cellules de l'organisme pour la conversion du ribose nucléotide en désoxyribose nucléotide qui est une étape importante dans la formation de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN). Ainsi, c'est un nutriment essentiel pour la maturation nucléaire et la division cellulaire. La carence en vitamine B₁₂ aboutit à une dépression générale du développement cellulaire et de la croissance des tissus. Un taux inadéquat de Cyanocobalamine se manifeste surtout par une baisse de production des érythrocytes, puisque les centres d'érythropoïèse de la moelle osseuse sont parmi les tissus de prolifération les plus rapides.

2.7.5. Rôle dans la croissance

La vitamine B₁₂ étant le principal constituant du « facteur des protéines animales », on a tendance à lui reconnaître un rôle général de facteur de croissance.

Les recherches ont montré que l'azote non protéique s'accumule dans le sang d'animaux carencés en vitamine B₁₂. La synthèse protéique chez ces derniers est donc réduite. Les rats et porcelets nouveaux-nés carencés en vitamine B₁₂, ont une moindre capacité d'incorporer la sérine et le glucose dans les protéines hépatiques.

Par ailleurs, l'incorporation des acides aminés dans les protéines est réduite de 40 % lorsqu'un antagoniste de la vitamine B₁₂ est ajouté au système enzymatique. La diminution de la synthèse protéique peut probablement expliquer la chute de croissance fréquemment observée chez les animaux carencés en vitamine B₁₂.

2.7. Carences

Contrairement aux monogastriques qui dépendent du glucose pour leur métabolisme énergétique, les ruminants sont dépendants des acides gras volatil synthétisés dans le rumen, et surtout de l'acide propionique qui est transformé en acide méthylmalonique, lui-même isomérisé en acide succinique.

Avec la carence, l'acide méthylmalonique n'est plus métabolisé, il s'accumule dans la circulation et est alors excrété dans l'urine. L'acide propionique s'accumule et bloque les centres de l'appétit (**LAMAND, 1991**) une hypoglycémie s'installe par le déficit d'apport en acide succinique. La carence en vitamine B₁₂ diminue également l'utilisation des acides acétique et butyrique. Comme chez les monogastriques, la carence en vitamine B₁₂ perturbe la synthèse des lipides du tissu nerveux et provoque une anémie par déficit de synthèse d'acide delta aminolévulinique .

Les symptômes de cette carence sont :

- perte d'appétit ;
- pica ;
- pâleur des muqueuses, traduisant l'anémie ;
- diarrhée ;
- les mères subcarencées donnent naissance à des jeunes manquant de vitalité et de résistance à la naissance (**UNDERWOOD, 1977**) ;
- retard de croissance et amaigrissement ;
- poil piqué, rugueux chez les bovins ;
- laine sale, feutrée chez les moutons ;
- tristesse, abattement.

Pour les bovins, une réplétion anormale des réservoirs digestifs peut évoquer une certaine météorisation chronique. Une symptomatologie nerveuse proche de la nécrose du cortex peut apparaître.

Les lésions sont marquées par :

- la perte de toute trace de graisse sur le cadavre ;
- une coloration blanchâtre du foie, indiquant une dégénérescence graisseuse. Cette lésion est fréquente chez le mouton en bergerie carencé en cobalt;
- des nécroses du myocarde et de l'oreillette ont également été observées chez des moutons carencés en cobalt (**MOHAMMED, 1983**).

L'anémie provoquée par l'avitaminose B₁₂ est normochrome, normocytaire

2.8. Diagnostic de carences en Vitamine B₁₂

L'anémie, le pica et le poil piqué sont également évocateurs de la carence. La suppression de ces symptômes, après un traitement par le cobalt, constitue un diagnostic irréfutable.

La limite de carence se situe vers 0.2 ng de vitamine B₁₂ /ml de sérum. Le diagnostic repose sur le dosage de la vitamine B₁₂ plasmatique par voie microbiologique (**LAMAND, 1991**).

Le dosage est délicat et fastidieux : il n'est pas utilisé en routine.

2.9. Traitement des carences en Vitamine B₁₂

D'après **LAMAND (1991)**, le cobalt doit être utilisé par la flore du rumen. La distribution de Cobalt par la bouche est très rapidement efficace : un apport de 0,5mg de Co par jour à des moutons carencés remonte le niveau de vitamine B₁₂ plasmatique au-dessus du seuil de carences en 24 à 48 heures. Actuellement on utilise des billes de cobalt placées dans le rumen. Elles libèrent lentement le cobalt nécessaire dans le rumen.

En résumé la vitamine B₁₂ participe à la croissance, à la division cellulaire, au fonctionnement adéquat de toutes les cellules du corps et à l'équilibre du système nerveux. Elle intervient dans la synthèse des protéines, de la myéline et elle joue un rôle essentiel dans la synthèse des glucides et des lipides, ainsi que dans l'érythropoïèse. Elle contribue à prévenir la formation d'homocystéine dans le sang en collaboration avec la Vitamine B₆ et la Vitamine B₉. Une concentration élevée d'homocystéine est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

TROISIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE



CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODES

1.1. Introduction

1.1.1. Objectif général

L'objectif général de cette étude est d'évaluer l'efficacité thérapeutique d'un nouveau trypanocide dont le C550 nom de code est le dans le traitement spécifique des trypanosomoses bovines.

1.1.2. Objectif Spécifique

L'objectif spécifique est de faire une comparaison entre l'efficacité thérapeutique de la nouvelle formulation et celle de deux formulations standard de Diminazène (**VERIBENND** et **SANGAVETND**) dans le traitement de la trypanosomose bovine. Cette comparaison est faite à travers :

- ✓ les mesures de la parasitémie ;
- ✓ les mesures de l'hématocrite ;
- ✓ les mesures du gain de poids ;
- ✓ les manifestations cliniques.

1.2. Cadre de l'étude

1.2.1. Lieu de l'essai

La présente étude a été effectuée à l'annexe de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (E.I.S.M.V.) de Dakar, située au quartier

SOTIBA dans la Région de Dakar, zone périurbaine indemne de glossines où par conséquent le risque d'infestation par les trypanosomes est nul.

1.2.2. Période d'essai

L'essai a été réalisé au cours de la période allant de 27 Avril à 1^{er} juillet 2005.

1.3. Matériel

1.3.1. Matériel Biologique

✓ Bovins

L'essai a porté sur 28 taurillons zébus sélectionnés en fonction de leur âge (10 à 16 mois). Leurs poids vif varient entre 70kg et 150 kg donc des animaux en pleine croissance et de races différentes : zébus Maures, zébus gobra et métis gouzerat X gobra. Ce sont des zébus (*Bos indicus*) donc des animaux trypanosensibles.

Ces animaux ont été achetés sur le marché hebdomadaire de la Commune de Dahra, située dans le Département de Linguère (Sénégal). Les animaux tout venant, proviennent essentiellement de plusieurs élevages transhumant de la zone sylvo-pastorale du Sénégal (une zone d'élevage de zébu par excellence), mais également de Mauritanie et du Mali, zones indemnes de glossines et donc de Nagana.

Les animaux ont été logés dans le parc animalier de l'annexe de l' E.I.S.M.V. , compartimenté en quatre (4) parcelles semi couvertes (fig. 20), et maintenus dans des conditions d'alimentation de bonne qualité (paille de riz, fanes et tourteaux d'arachides, grains de coton, mélasse). Des pierres à lécher étaient

à la disposition des animaux durant toute la période de l'essai. L'eau a été donnée *ad libitum*.



© S.F. TEBUG

Figure 10 : parcelle d'élevage

✓ Rats

Ce sont des rats de laboratoire de souche *Rattus norvegicus* pesant environ 30 g, provenant de l'animalerie de l'E.I.S.M.V.. Ils ont été nourris au concentré rongeur et à l'eau et vivaient à température ambiante dans des cages au laboratoire de Parasitologie de l'E.I.S.M.V de Dakar.

✓ Souche de parasite

Nous avons utilisé la souche *Trypanosoma congolense* (souche sat.87/CRTA/237.2) en provenance du CIRDES de Bobo Dioulasso (Burkina Faso). Ces parasites ont été multipliés par passages successifs sur des rats au laboratoire du service de parasitologie de L' E.I.S.M.V de Dakar après inoculation par voie intra-péritonéale.

1.3.2. Matériel de laboratoire

Pour notre étude, le matériel technique utilisé comprend :

- ✓ Pour l'identification des animaux :
 - des boucles numérotées,
 - une pince à boucles.
- ✓ Pour la pesée des animaux :
 - une balance bascule.
- ✓ Pour l'hématologie :
 - des aiguilles (VenojectND) et des tubes VacutainerND héparinés, à bouchons verts pour le prélèvement du sang,
 - des microtubes à hématocrite,
 - une centrifugeuse (marque Hittich, Mikro 12-24),
 - une plaque de lecture pour hématocrite,
 - un microscope photonique (Dialux 20 EB),
 - des lames et lamelles,
 - une plaque de mastic,
 - une solution tampon PBS (Phosphate Buffered Saline).

1.3.3. Produits utilisés

Pour notre étude, les produits utilisés sont : la formulation **C550**, le **VERIBENND** et le **SANGAVETND**.

1.3.3.1. Formulation C550

Les caractéristiques suivantes de cette formulation nous ont été fournies par la Firme CEVA Santé Animale.

✓ **Composition**

La formulation C550 utilisée a été présentée sous forme de granules en sachets de 2.36g.

Chaque sachet contient :

Diacéturate de Diminazène	1,05g
Cyanocobalamine (vitamine B ₁₂).....	0,6mg
Hydroxocobalamine (Vitamine B _{12a})	2, 4mg
Excipient (antipyrine).....	1,307 g

✓ **Propriétés physiques et chimiques**

La formulation **C550** est composée de diminazène diacéturate qui est une poudre microcristalline jaune orangée soluble dans l'eau, et faiblement soluble dans l'alcool, appartenant à la famille des diamidines aromatiques. Doué de propriétés basiques, elle est utilisée sous forme de sel pour améliorer sa solubilité dans l'eau. Elle contient également la vitamine B₁₂ qui est une poudre cristalline de couleur rouge foncé, soluble dans l'eau et dans l'alcool.

✓ **Pharmacocinétique**

Le Diacéturate de Diminazène est administrée exclusivement par voie intramusculaire profonde. Sa résorption est bonne et la biodisponibilité élevée. La détection sanguine du diminazène est fugace après administration, du fait que ce médicament a tendance à se fixer solidement à divers tissus (foie, rein) pendant plusieurs mois. Son élimination se fait par le rein qui excrète un peu plus de la moitié au cours des six minutes qui suivent l'administration. La vitamine B₁₂ quant à elle se retrouve obligatoirement liée à des protéines de transport, les transcobalamines I et II. L'interaction entre les deux protéines n'est pas encore totalement connue mais la transcobalamine II semble être impliquée dans le transport de la vitamine B₁₂ alors que la transcobalamine I

est impliquée dans le dépôt de cette substance. La vitamine B₁₂ n'est libérée dans la circulation générale qu'après la dégradation de transcobalamine (**FADAMS et Coll., 1971**). La vitamine B₁₂ devient métaboliquement active après les transformations dans ses diverses formes de coenzymes dans le foie, mais aussi dans les reins, nécessitant la présence de l'ATP.

✓ **Mécanisme d'action**

D'après **CHITAMBO et Coll.(1992); MACADAM et Coll.(1972)**, le diminazène induit un changement morphologique du trypanosome dans un premier temps. L'exposition des trypanosomes au diminazène (in vivo ou in vitro) produit une population d'organismes dépourvus de kinétoplastes (organite cible). L'accumulation du diminazène rapidement et spécifiquement dans le kinétoplaste, organite parasite contenant de l'ADN, suggère une inhibition sélective de la synthèse de l'ADN parasite. L'activité du diminazène sur d'autres structures que l'ADN explique les différents changements morphologiques et fonctionnels chez les trypanosomes exposés à ce produit. Cela explique sans doute la toxicité sélective du diminazène pour le trypanosome (**BRAIDE, 1987**).

L'antipyrine, inclus dans l'excipient, assure une parfaite solubilisation du principe actif et contribue à lutter contre l'inflammation et la fièvre qui accompagnent ces maladies.

La vitamine B₁₂, quant à elle, assure un certain nombre de fonctions métaboliques fondamentales en tant que constituant essentiel de plusieurs systèmes enzymatiques. La plupart d'entre elles impliquent le transfert ou la synthèse d'unités à un carbone, par exemple des groupes méthyles tels que lors de la méthylation de l'homocystéine en méthionine et l'isomérisation du méthylmalonyl Co-A. La vitamine B₁₂ intervient aussi dans la conversion du ribose nucléotide en désoxyribonucléotide, une étape essentielle pour la

formation de l'acide désoxyribonucléique (ADN). C'est donc un nutriment essentiel pour la maturation nucléaire et la division cellulaire, donc de l'érythropoïèse.

Le diminazène est l'agent thérapeutique efficace contre les trypanosomes, et la vitamine B₁₂ est nécessaire pour la synthèse des globules rouges et pour la croissance car l'anémie observée chez les animaux atteints de trypanosomoses est aggravée par une stase du rumen qui réduit la synthèse de la vitamine B₁₂ par les bactéries de la flore digestive (**KREIR J.P., 1977**). L'injection de la vitamine B₁₂ permet une reprise rapide de l'hématocrite.

✓ Toxicologie

Les effets secondaires varient en fonction des espèces animales. Les bovins sont bien tolérants à l'acéturate de diminazène. Les vaches peuvent supporter en une seule administration une dose de 21 mg par kg de poids vif, soit 6 fois la dose normale sans présenter de signes d'intoxication. A long terme, aucun phénomène toxique n'a été enregistré chez les jeunes bovins traités au diminazène (**SARDAR et Coll., 1995 ; FAIRCLOUGH, 1963**).

Les données sur la toxicologie de la vitamine B₁₂ ne sont pas nombreuses, mais celles publiées rapportent d'une manière générale que la vitamine B₁₂ est très peu toxique.

✓ Usage thérapeutique

Le Diacéturate de Diminazène est préconisé dans le traitement curatif de la trypanosomose à *T. congolense*, *T. vivax*, *T. brucei* et *T. evansi*. La posologie générale est de 7mg de diminazène par kg de poids vif en injection sous cutanée ou intramusculaire. La solution injectable est préparée extemporanément. Il est recommandé de recueillir de l'eau de robinet à bouillir, pour préparer une solution à 7%, solution utilisable pendant cinq jours

si elle est maintenue à la température ambiante ou pendant quatorze jours si elle est conservée à 4°C au réfrigérateur.

1.3.3.2. VERIBENND

La formulation de VERIBENND utilisée a été présentée sous forme de granules en sachet de 2.36g. Chaque sachet contenant :

Diminazène diacéturate	1,05g
Excipient (antipyrine).....	1,31g

Cette formulation ne contient donc aucun additif vitaminé. Naturellement, son principe actif (le Diminazène diacéturate), contenu également dans le C550 et le VERIBENND, possède les mêmes caractéristiques physico-chimiques, pharmacocinétiques et thérapeutiques.

1.3.3.3. SANGAVETND

La formulation de SANGAVETND utilisée a été présentée sous forme de granules en sachet de 2.36g. Chaque sachet contient :

Diacéturate de Diminazène	1,05g
vitamine B ₁₂	1000mcg
Excipient (antipyrine).....	1,31g

L'Antipyrine contenu dans les trois (3) produits utilisés a pour rôle de lutter contre la fièvre, symptôme que l'on retrouve chez les animaux atteint de trypanosomose.

1.4. Méthodologie

1.4.1. Préparation de l'inoculum de trypanosomes

La souche de trypanosome (souche sat.87/CRTA/237.2), a été inoculée à des rats de laboratoire par voie intra péritonéale. Les rats contrôlés positif huit (8) jours après ont été sacrifiés et le sang récupéré a servi à la préparation de l'*inoculum* destiné à l'infestation des taurillons. L'inoculum a été préparé de manière à obtenir 1×10^5 trypanosomes par 4ml de PBS (Phosphate Buffered Saline).

1.4.2. Préparation des animaux

Les animaux ont été sélectionnés en fonction de leur âge (10 à 16 mois). Les 28 taurillons zébus ont été pesés, identifiés par de boucles numérotées, posées sur l'une des oreilles. Ils ont été également traités contre les vers gastro-intestinaux et contre les douves adultes à l'albendazole bolus (BENZALND) sept jours précédant le début de l'essai (infestation des animaux par les trypanosomes). Un examen sanguin a été réalisé individuellement en vue de rechercher d'éventuels hémoparasites le même jour et il s'est avéré négatif. Aucun autre traitement n'a été administré (traitement curatif ou préventif) pendant la durée de l'essai.

1.4.3. Pesée et Infestation des animaux

Ces taurillons ont été préalablement pesés sept jours (J-7) précédant le début de l'essai ; ils ont été également pesés à J0 soit le jour du début de l'essai. Les pesées ont été faites en moyenne tous les 7jours jusqu'à la fin de l'essai. Tous les animaux ont été infestés avec un *inoculum* contenant des *T. congolense* (souche sat.87/CRTA/237.2), à raison de 1×10^5 trypanosomes par

animal, administrés dans un volume de 4 ml de PBS, par voie intraveineuse au niveau de la veine jugulaire (**MASSAKE et Coll., 1982**)

1.4.4. Suivi des animaux après infestation

✓ Suivi parasitologique

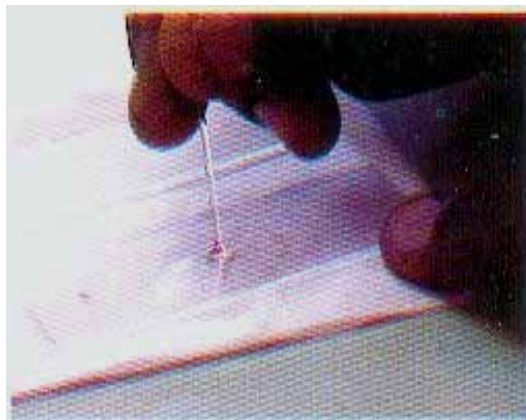
Après infestation des animaux, le sang a été prélevé directement dans des tubes Vacutainer héparinés, au niveau de la veine jugulaire. On a utilisé la technique de **Murray** ou **BCM** (Buffy Coat Method) qui consiste à examiner à l'état frais, entre lame et lamelle le Buffy coat issu du tube capillaire, au microscope à fond noir. On a coupé le tube capillaire, afin d'en extraire le matériel biologique situé au niveau de l'interface globules rouges/plasma (figure 11 et 12). Un examen quotidien a été réalisé :

- depuis le jour d'infestation (J-7)
- jusqu'à l'apparition des trypanosomes dans le sang et le traitement des animaux (J0)
- et enfin pendant 4 jours après la disparition des trypanosomes dans le sang.



© M. DESQUENES

**Figure 11 : Section du tube entre
« Buffy Coat » et cellules rouges**



© M. DESQUENES

**Figure 12 : Dépôt du « Buffy Coat »
sur lame**

✓ **Suivi de l'hématocrite**

Pour mesurer l'hématocrite, le sang a été récolté directement dans des tubes Vacutainer héparinés, tous les jours pendant 21 jours (J-7 à J14), puis tous les 3 jours jusqu'à la fin de l'essai à J60 après le traitement.

✓ **Suivi de la température corporelle**

La température corporelle a été également prise tous les jours depuis l'infestation jusqu'au 7^{ème} jour après le traitement des animaux, puis tous les 3 jours de J14 jusqu'à J60.

1.4.5. Traitement des animaux infestés

Ces animaux ont été répartis en 4 lots de 7 à savoir :

- ✓ Lot C550
- ✓ Lot VERIBENND
- ✓ Lot SANGAVETND
- ✓ Lot témoin

La formation de ces lots s'est faite par la méthode de randomisation (échantillonnage au hasard) par double tirage au sort.

Le premier tirage au sort nous a permis de constituer les lots et le second a permis d'attribuer les médicaments utilisés pour chaque lot, le quatrième lot étant le lot témoin inoculé mais non traité.

Les lots VERIBENND, SANGAVETND et C550 ont été traités à J0 avec la formulation appropriée à la dose de 3,5mg par kg de poids vif. Ce traitement a été fait pour les animaux des trois premiers lots dès que la présence de trypanosomes a été détectée dans le sang (entre 10^4 et 5×10^5)

Les détails de ces traitements ont été enregistrés dans un formulaire, notamment la dose administrée, le numéro du lot, la date et l'heure d'administration (exemplaire en Annexe 1).

Les animaux du lot témoin quant à eux, n'ont pas été traités dans un premier temps. Puis, pour éviter les mortalités ces animaux ont été traités au VERIBENND, quinze jours (J8) après inoculation des trypanosomes, dès que l'hématocrite de certains animaux a atteint un seuil critique (inférieur à 20%) pouvant entraîner la mort des taurillons. Ces animaux ont été traités à la dose de 3,5mg/kg de poids vif.

Tous les trypanocides ont été administrés par voie intramusculaire profonde au niveau du cou avec des seringues et aiguilles stériles à usage unique. Les sites d'injection ont été désinfectés à l'alcool à 70°C avant administration. Le point d'administration a été marqué afin de noter d'éventuelles réactions locales dans le but d'apprécier la tolérance du produit.

1.4.6. Suivi après traitement

Des prélèvements ont été réalisés sur tubes Vacutainer contenant de l'héparine par ponction au niveau de la veine jugulaire. Ces prélèvements ont été effectués tous les jours jusqu'à quinze jours après l'inoculation, ensuite 3 fois par semaine jusqu'à la fin de l'essai. L'hématocrite de chaque prélèvement a été mesuré, de même que le niveau de parasitémie.

✓ L'hématocrite

L'hématocrite a été mesuré tous les jours avant et après infestation et traitement des animaux puis tous les trois jours à partir du 15^{ème} jour après traitement des taurillons. Des microtubes à hématocrite sont remplis par capillarité. Ils sont ensuite bouchés à l'une des extrémités avec du mastic puis disposés dans une microcentrifugeuse à 3500 tours/minute pendant 5 minutes. On obtient ainsi une séparation entre le culot de globules rouges et le plasma. La lecture des valeurs de l'hématocrite est ensuite réalisée à l'aide d'une plaque lectrice permettant de lire directement le taux de globules rouges dans le sang.

✓ Parasitémie

Le nombre des trypanosomes dans le sang a été évalué selon la méthode de **PARIS et al., 1982** (Tableau III).

TABLEAU III : Système d'estimation du nombre de trypanosomes par millilitre de sang examiné

NOMBRE DE PARASITES PAR PREPARATION OU PAR CHAMPS MICROSCOPIQUE	NOMBRE DE PARASITES PAR ML DE SANG
2 sur 40	2 000
4 sur 40	40 00
12 sur 40	12 000
1 par champ	10 000
2 par champ	20 000
5par champ	50 000
6 par champ	60 000
8 par champ	80 000
10 par champ	500 000
15 par champ	750 000
20 par champ	1 000 000
30 par champ	1 500 000
50 par champ	2 500 000
60par champ	3 000 000
80par champ	4 000 000
100 par champ	5 000 000

Source : **PARIS et Coll., 1982**

✓ **Mesure de poids**

Les animaux ont été pesés avant et après l'infestation, puis avant et après le traitement. Les pesées ont été faites en moyenne tous les 7 jours jusqu'à J56. Les gains de poids ont été notés et comparés dans les différents lots.

✓ **Examens cliniques**

Les animaux ont été observés tous les jours depuis l'infestation jusqu'au traitement et ensuite 3 fois par semaine de J14 jusqu'à la fin de l'essai. Les examens cliniques ont été également effectués chaque jour aux mêmes heures (entre 9 et 10 heures du matin) et ils ont consisté à observer le

comportement, l'appétit et l'état général des animaux et à prendre leur température corporelle.

Les conditions générales ont été suivies et enregistrées selon la codification suivante, de 0 à 2 :

- (0) pour les conditions générales normales,
- (1) pour les conditions légèrement altérées,
- (2) pour les conditions générales dégradées.

Le comportement général, notamment le niveau d'appétit, a été suivi et enregistré selon la codification suivant, de 0 à 3 :

- (0) comportement normal,
- (1) dépression normale,
- (2) dépression moyenne,
- (3) dépression sévère.

Les effets secondaires éventuels des médicaments comme la salivation, les larmoiements, l'augmentation de la fréquence cardiaque, l'excrétion, la défécation, les tremblements musculaires ou autres signes cliniques sont également enregistrés dans les fiches individuelles (exemplaire en Annexe 2)

✓ **Analyse statistique**

Toutes les données obtenues sur les animaux ont été enregistrées et analysées avec le logiciel Microsoft Office Excel 2003. Le calcul de la variance (ANOVA) a été utilisé dans l'analyse de l'évolution de l'hématocrite et du gain pondéral avec le seuil de signification fixé à 0.05.

CHAPITRE 2 : RESULTATS

Toutes les données obtenues sur les animaux traités ont été analysées. Les principaux critères de jugement ont été l'activité curative, l'hématocrite, la reprise de l'appétit, le gain de poids et la rapidité de retour à un état général satisfaisant après traitement.

2.1. Examens cliniques

Cinq jours après infestation (J-2), chez tous les animaux, des manifestations cliniques ont été observées: conjonctivites avec larmoiements (figure 13) et fièvre.



Figure 13 : Larmoiement sept jours après l'infestation

A partir de J-1, les symptômes suivants ont été observés :

- muqueuses oculaires pâles,
- conjonctivite avec larmoiement (unilatéral ou bilatérale),

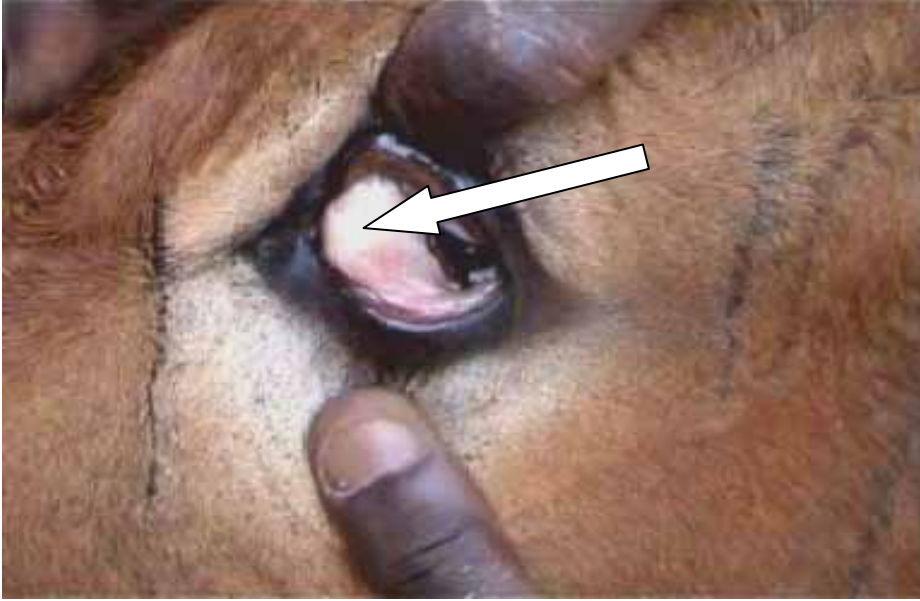
- poil piqué (figure 14),
- hyperthermie.

La fièvre a été très fluctuante confirmant le caractère intermittent de la fièvre dans la trypanosomose, accompagnée de l'anémie caractérisée par la pâleur et la décoloration des muqueuses oculaires et bucales (figures 15 et 16). Les examens cliniques individuels sont détaillés dans les fiches individuelles (exemplaire en Annexe : 2).



© S.F. TEBUG

Figure 14: Animaux présentant des poils piqués



© S.F. TEBUG

Figure 15 : Muqueuse oculaire pâle et décolorée



© S.F. TEBUG

Figure 16 : Muqueuse buccale pâle et décolorée

De toutes ces observations cliniques, corellées avec les examens parasitologiques confirmant la présence des trypanosomes dans le sang, nous pouvons affirmer la réussite de l'infestation expérimentale des animaux.

2.2. Tolérance des animaux vis-à-vis des Trypanocides utilisés

Les animaux ont bien toléré les traitements aux trois trypanocides utilisés (VERIBENND, SANGAVETND et C550). Aucune réaction locale ni générale n'a été observée chez les animaux après les traitements.

2.3. Efficacité thérapeutique

Tous les animaux traités aussi bien au VERIBENND qu'au SANGAVETND et au C550 ont présenté une parasitémie négative 24 heures après le traitement, soit une efficacité de 100%. Ceux du lot témoin sont restés positifs jusqu'à leur traitement au VERIBENND quinze jours après l'inoculation (J8). Ils ont été négatifs 24 heures après leur traitement à J8.

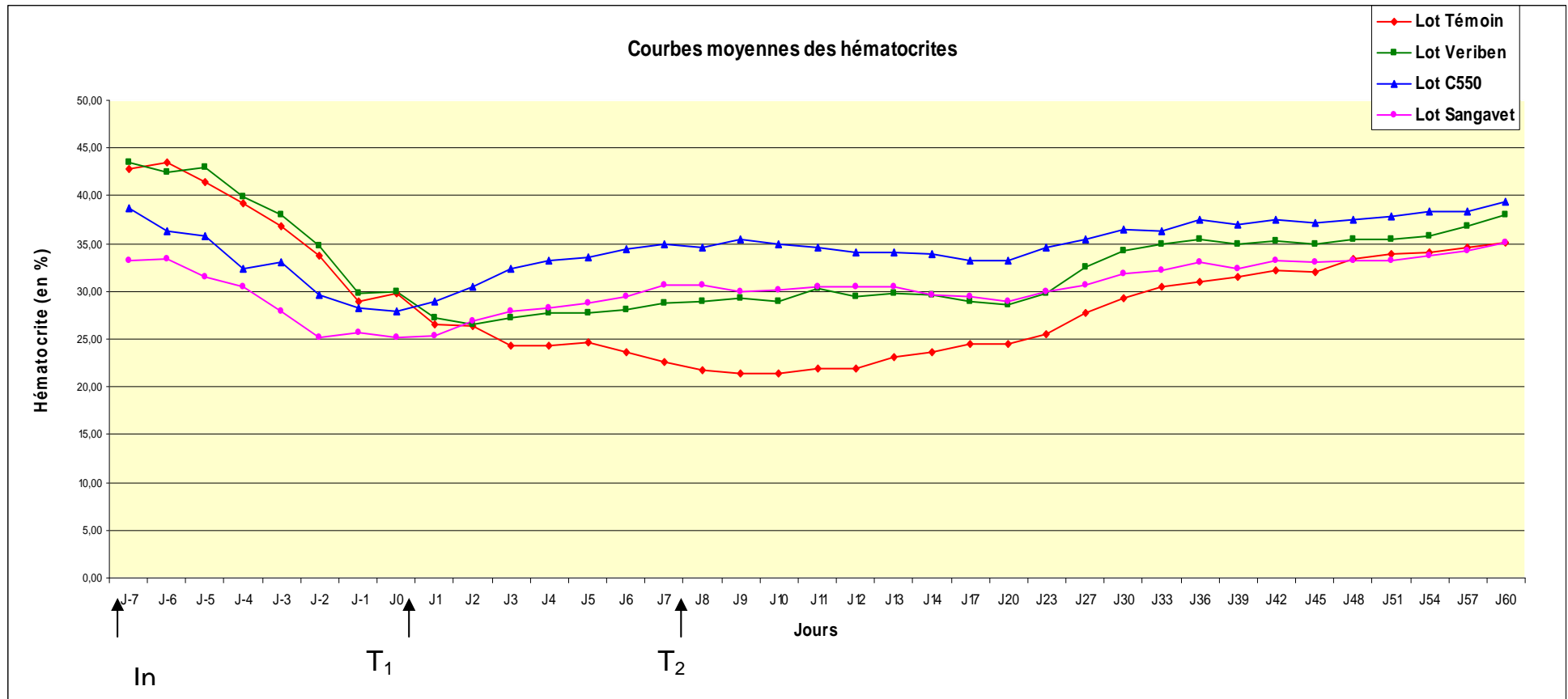
2.4. Evolution de l'hématocrite

Le suivi de l'évolution de l'hématocrite dans les quatre lots, montre une chute de l'hématocrite durant les sept jours suivant l'inoculation. Cette période correspond à la phase de maladie des animaux. Ensuite on a constaté une remontée progressive après le traitement (Annexe 3).

Les animaux traités au C550 ont eu un hématocrite toujours croissant, stable et supérieur aux lots VERIBENND et SANGAVETND. A J60 après le traitement nous avons un taux d'hématocrite de 39.43% pour le lot C550, 39.00% pour le lot VERIBENND, et 35.14% pour le lot SANGAVETND.

Ceci a été confirmé par les analyses de variance de l'hématocrite entre les différents lots (figure IV). Ces analyses ont révélé des différences significatives entre le lot C550 et le lot VERIBENND ; le lot C550 et le lot SANGAVETND du troisième jour (J3) jusqu'au vingt septième jours (J27) après leur traitement.

Quant aux animaux du lot témoin, ils ont présenté, du début de l'infestation jusqu'à leur traitement au VERIBENND à J8, une baisse constante de leur hématocrite. Par la suite l'hématocrite s'est stabilisé puis est remonté jusqu'à se rapprocher des valeurs des animaux du lot SANGAVETND (Figure 17 et Annexe 4).



In : Inoculation T₁ : Traitement lots C550, VERIBENND et SANGAVETND T₂ : Traitement lot témoin (VERIBENND)

Figure 17 : Evolution des hémocrites moyens par lot d'animaux

TABLEAU IV : Taux d'hématocrite en % (moyenne \pm SD, n= 7) sur toute la période de l'expérimentation

	Lot Témoïn (1)	Lot VERIBEN ND (2)	Lot C550 (3)	Lot SANGAVET ND (4)	1x2x 3x4	1x2	1x3	1x4	2x3	2x4	3x4
J-7	42.86 \pm 4.98	43.43 \pm 7.24	38.71 \pm 0.00	33.14 \pm 3.80	S	NS	S	S	S	S	NS
J-6	43.56 \pm 6.19	42.43 \pm 5.83	36.29 \pm 5.91	33.43 \pm 5.38	S	NS	S	S	NS	S	NS
J-5	41.43 \pm 8.60	43.00 \pm 7.51	35.86 \pm 6.79	31.57 \pm 4.31	S	NS	NS	S	NS	S	NS
J-4	39.29 \pm 7.45	39.86 \pm 5.70	32.43 \pm 4.69	30.43 \pm 2.99	S	NS	NS	S	S	S	NS
J-3	36.86 \pm 5.08	38.00 \pm 4.20	33.00 \pm 4.00	27.86 \pm 2.12	S	NS	NS	S	S	S	NS
J-2	33.71 \pm 6.52	34.71 \pm 4.07	29.57 \pm 3.41	25.14 \pm 4.38	S	NS	NS	S	S	S	NS
J-1	29.00 \pm 4.08	29.71 \pm 4.30	28.29 \pm 4.31	25.71 \pm 2.93	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
J0	29.71 \pm 6.21	30.00 \pm 4.12	27.86 \pm 3.53	25.14 \pm 2.67	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
J1	26.57 \pm 4.47	27.29 \pm 3.95	29.00 \pm 3.83	25.29 \pm 2.56	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
J2	26.43 \pm 3.10	26.57 \pm 3.87	30.43 \pm 2.99	26.86 \pm 2.54	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
J3	24.29 \pm 4.10	27.14 \pm 4.14	32.29 \pm 2.62	27.86 \pm 2.41	S	NS	S	NS	S	NS	S
J4	24.29 \pm 3.98	27.71 \pm 4.31	33.29 \pm 2.98	28.29 \pm 2.87	S	NS	S	NS	S	NS	S
J5	24.71 \pm 4.60	27.71 \pm 3.90	33.57 \pm 2.76	28.71 \pm 2.75	S	NS	S	NS	S	NS	S
J6	23.71 \pm 2.98	28.14 \pm 3.07	34.43 \pm 3.46	29.43 \pm 2.35	S	S	S	S	S	NS	S
J7	22.57 \pm 2.82	28.71 \pm 3.49	34.86 \pm 3.23	30.57 \pm 1.99	S	S	S	S	S	NS	S
J8	21.71 \pm 3.59	29.00 \pm 3.31	34.57 \pm 2.99	30.57 \pm 2.57	S	S	S	S	S	NS	S
J9	21.43 \pm 2.88	29.29 \pm 2.81	35.43 \pm 3.31	30.00 \pm 2.52	S	S	S	S	S	NS	S
J10	21.43 \pm 4.11	29.00 \pm 3.51	34.86 \pm 3.89	30.14 \pm 2.91	S	S	S	S	S	NS	S
J11	22.00 \pm 3.31	30.29 \pm 2.28	34.57 \pm 4.20	30.43 \pm 3.46	S	S	S	S	S	NS	S
J12	21.86 \pm 2.54	29.43 \pm 3.16	34.14 \pm 3.13	30.43 \pm 3.21	S	S	S	S	S	NS	S
J13	23.14 \pm 2.27	29.71 \pm 3.55	34.14 \pm 3.33	30.43 \pm 3.46	S	S	NS	S	S	NS	NS
J14	23.71 \pm 2.49	29.57 \pm 3.26	33.86 \pm 3.67	29.57 \pm 3.67	S	S	S	S	S	NS	NS
J17	24.43 \pm 3.30	29.00 \pm 3.79	33.29 \pm 2.81	29.43 \pm 2.64	S	S	S	S	S	NS	S
J20	24.57 \pm 4.04	28.57 \pm 3.24	33.29 \pm 3.14	29.00 \pm 2.94	S	S	S	S	S	NS	S
J23	25.57 \pm 3.86	29.71 \pm 3.49	24.57 \pm 2.94	30.00 \pm 1.60	S	S	S	S	S	NS	S
J27	27.71 \pm 3.90	32.57 \pm 2.70	35.43 \pm 2.15	30.71 \pm 2.69	S	S	S	NS	S	NS	S
J30	29.29 \pm 2.93	34.29 \pm 2.87	36.43 \pm 2.57	31.86 \pm 2.34	S	S	S	NS	NS	NS	S
J33	30.43 \pm 2.88	34.86 \pm 4.22	36.29 \pm 3.25	32.14 \pm 3.23	S	S	S	NS	NS	NS	S
J36	31.00 \pm 2.45	35.43 \pm 4.54	37.43 \pm 1.90	33.00 \pm 3.51	S	S	S	NS	NS	NS	S
J39	31.43 \pm 2.50	34.86 \pm 5.11	37.00 \pm 2.16	32.29 \pm 3.86	S	NS	NS	NS	NS	NS	S
J42	32.14 \pm 2.11	35.29 \pm 5.53	37.43 \pm 1.62	33.14 \pm 3.57	S	NS	NS	NS	NS	NS	S
J45	32.00 \pm 2.45	34.86 \pm 5.14	37.14 \pm 1.46	33.00 \pm 3.31	S	NS	NS	NS	NS	NS	S
J48	33.43 \pm 2.15	35.43 \pm 4.96	37.43 \pm 1.39	33.14 \pm 3.13	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
J51	33.85 \pm 1.77	35.42 \pm 5.28	37.85 \pm 1.67	33.14 \pm 3.23	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
J54	34.00 \pm 1.77	35.86 \pm 1.41	38.28 \pm 1.88	33.71 \pm 2.81	NS	NS	NS	NS	S	NS	S
J57	34.57 \pm 2.07	36.86 \pm 5.61	38.29 \pm 2.05	34.28 \pm 2.75	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
J60	35.14 \pm 2.11	38.00 \pm 5.97	39.43 \pm 2.14	35.14 \pm 2.79	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

SD = Ecartype ou standard deviation.

S= les moyennes des hématocrites sont significativement différentes.

NS= les moyennes des hématocrites ne sont pas significativement différentes.

2.5. Evolution Pondérale

✓ Croissances pondérales

On observe des différences de moyennes dans les différents lots mais qui ne sont pas significatives.

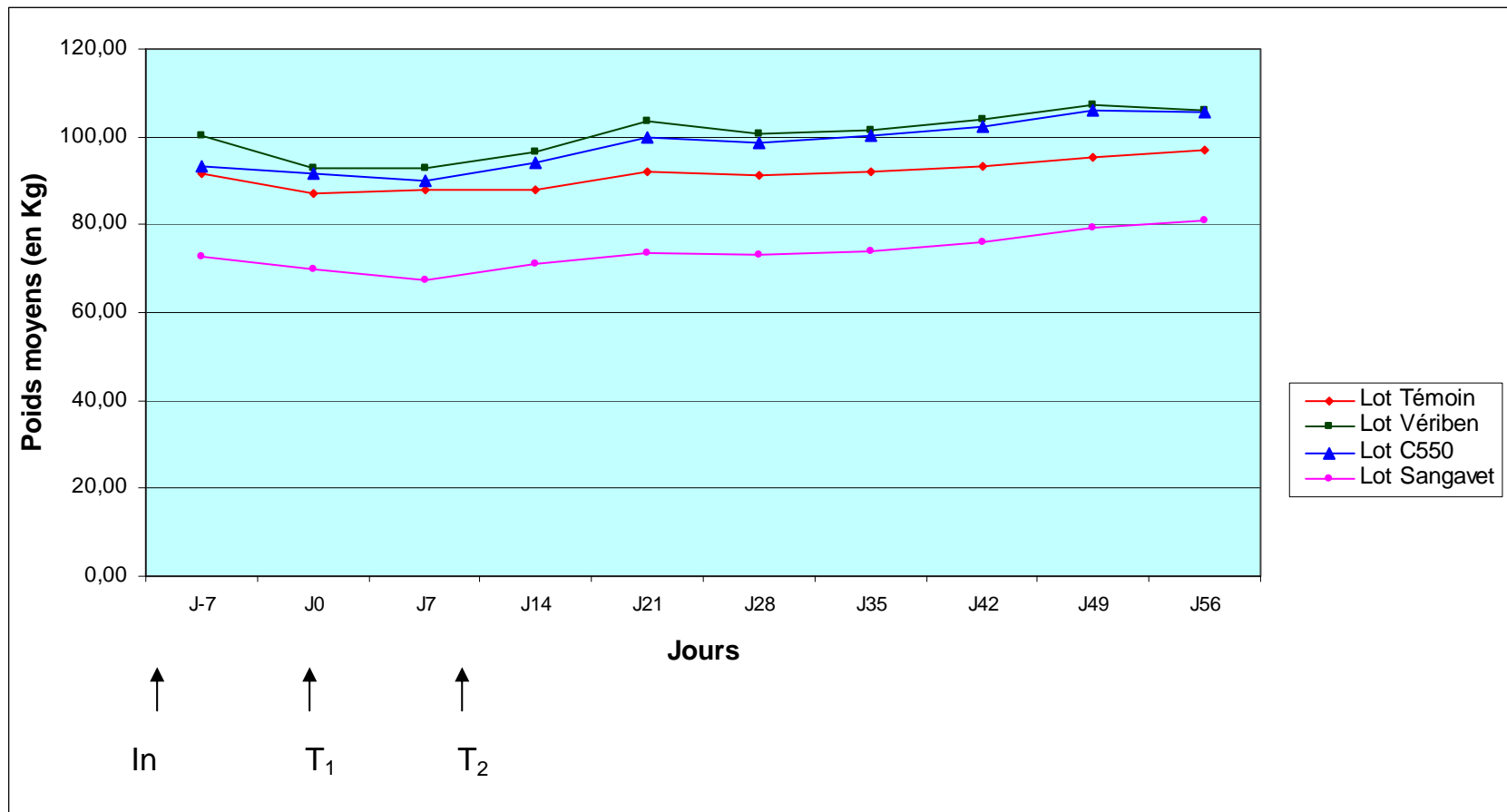
TABLEAU V : Evolution de poids vif en kg (moyennes \pm SD n= 7) sur toute la période de l'expérimentation.

PERIODE	LOT TEMOIN (1)	LOT VERIBEN (2)	LOT C550 (3)	LOT SANGAVET (4)	1X2X3X4	1X2	1X3	1X4	2X3	2X4	3X4
	91.64 \pm 11.58	100 \pm 17.15	93.43 \pm 18.63	72.63 \pm 8.45	S	NS	NS	S	NS	S	NS
J0	86.93 \pm 11.86	92.79 \pm 22.79	91.79 \pm 17.83	70.00 \pm 8.50	NS	NS	NS	S	NS	S	NS
J7	87.86 \pm 10.31	92.86 \pm 15.12	90.14 \pm 18.46	67.36 \pm 7.21	S	NS	NS	S	NS	S	NS
J14	87.93 \pm 12.12	96.43 \pm 15.84	94.14 \pm 18.23	70.93 \pm 6.39	S	NS	NS	S	NS	S	NS
J21	92.00 \pm 12.28	103 \pm 43	100.00 \pm 19.87	73.71 \pm 8.22	S	NS	NS	S	NS	S	S
J28	91.43 \pm 12.81	100.50 \pm 17.40	98.50 \pm 19.30	73.07 \pm 7.18	S	NS	NS	S	NS	S	NS
J35	92.21 \pm 13.03	106.57 \pm 17.40	100.43 \pm 20.02	73.79 \pm 7.22	S	NS	NS	S	NS	S	NS
J42	93.21 \pm 12.74	103.79 \pm 16.79	102.14 \pm 19.76	76.14 \pm 7.26	S	NS	NS	S	NS	S	NS
J49	95.43 \pm 12.14	107.07 \pm 16.94	105.93 \pm 20.95	79.14 \pm 7.52	S	NS	NS	S	NS	S	NS
J51	97.00 \pm 13.74	106.14 \pm 17.84	105.71 \pm 21.25	80.79 \pm 8.92	S	NS	NS	S	NS	S	NS

SD = Ecartype ou standard deviation

S= les moyennes des poids vif sont significativement différentes.

NS= les moyennes des poids vif ne sont pas significativement différentes.

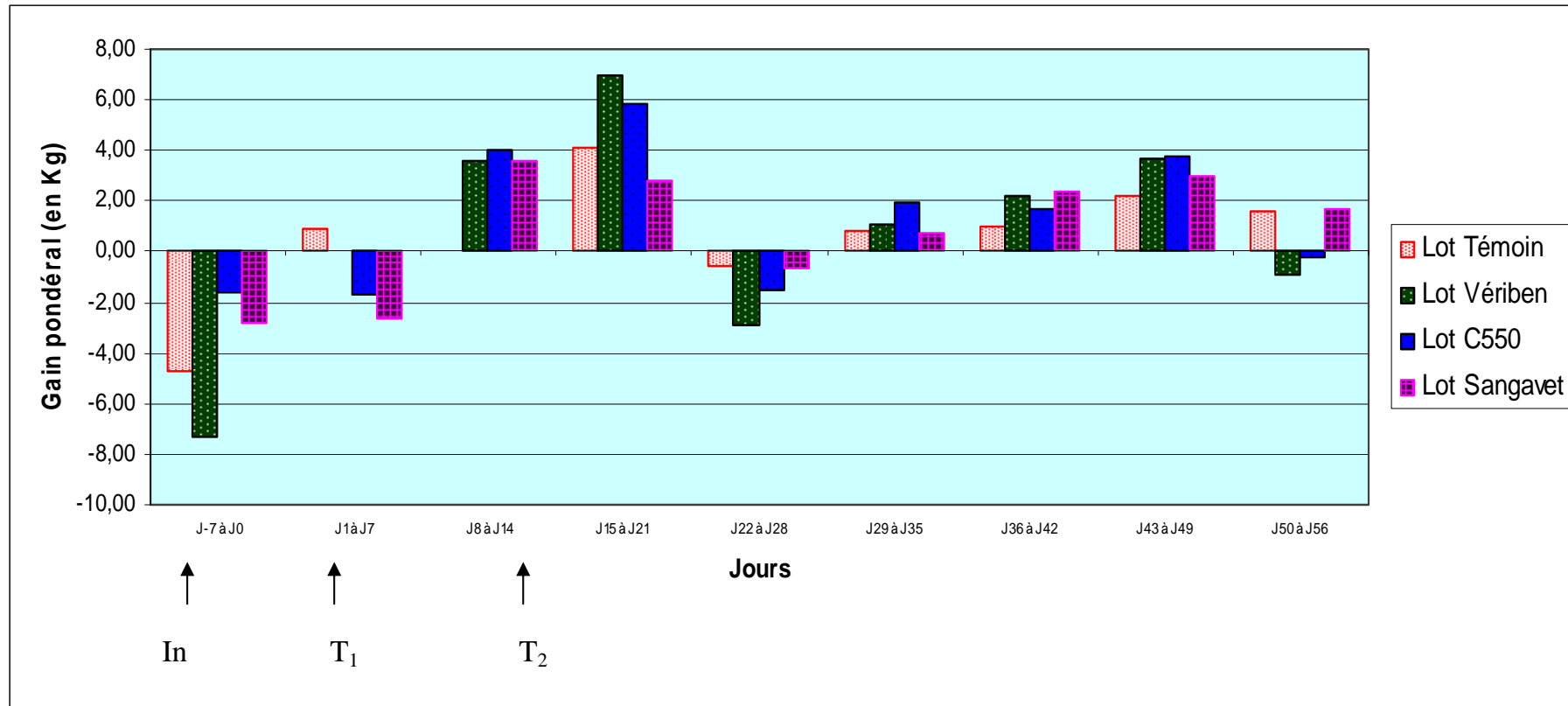


In: Inoculation T_1 : Traitement lots C550, VERIBENND et SANGAVETND T_2 : Traitement lot témoin (VERIBENND)

Figure 18 : Evolution de poids vif en kg sur toute la période de l'expérimentation

✓ Evolution du gain Pondéral

Il y a eu fluctuation du gain pondéral moyen dans les trois lots pendant l'observation, pour finalement devenir positif à la fin de l'essai entre J49 et J56. (Figure 19 et tableaux IV dans l'annexe 4).



In: Inoculation T₁ : Traitement lots C550, VERIBENND et SANGAVETND T₂: Traitement lot témoin (VERIBENND)

Figure 19 : Evolution des gains de poids moyens par lot sur toute la période expérimentale

CHAPITRE 3 : DISCUSSION

Notre discussion portera sur la conduite de l'essai et les résultats obtenus.

3.1. Méthodologie de l'essai

3.1.1. Choix du site

L'essai s'est déroulé à l'annexe de L'E.I.S.M.V. située près des abattoirs de Dakar. Ce site a été choisi compte tenu du statut épidémiologique de la trypanosomose dans cette zone. En effet, ce secteur urbain est indemne de glossines donc le risque d'infestation par les trypanosomes est nul.

L'accessibilité facile du lieu d'étude, de même que la présence d'un parc animalier compartimenté pour le maintien des animaux en station nous ont aidé dans le choix du site de notre essai.

3.1.2. Animaux

➤ Choix des animaux

Les animaux utilisés dans notre essai sont des mâles âgés de dix (10) à seize (16) mois. Le choix de ces animaux se justifie par le fait que la résistance individuelle est fortement influencée par les infestations antérieures car l'idéal serait d'avoir des animaux qui n'ont jamais été infestés par les trypanosomes. De plus, pour prétendre avoir une population homogène, l'âge se révèle être un critère adapté. C'est dans le but d'avoir une population homogène et non trypanotolérante que nous avons choisi uniquement les taurillons zébus mâles.

➤ Constitution des lots

Dans la présente étude, il est permis de faire des comparaisons entre des animaux atteints de trypanosomose à *T. congolense* traités aux différents trypanocides. C'est ainsi que 28 zébus ont été sélectionnés et répartis par tirage au sort dans quatre (4) lots (lot Témoin, lot VERIBENND, lots SANGAVETND et lots C550). Le lot témoin est une référence qui permet de comparer les résultats obtenus afin de leur donner une signification et de montrer non seulement que la trypanosomose est une maladie grave, mais qu'elle est curable et enfin de montrer l'importance de l'additif Vitamine B₁₂ dans le gain de poids et sur la synthèse des globules rouges chez les animaux traités au C550. Cette possibilité de pouvoir comparer ces situations renforce les arguments en faveur des effets que peuvent avoir la vitamine B₁₂ sur les animaux en convalescence après un traitement contre la trypanosomose.

3.1.3. Trypanocides utilisés

Le Diminazène diacéturate possède un effet trypanocide connu. Il demeure de ce fait le trypanocide par excellence utilisé dans le traitement curatif des trypanosomoses animales. De nombreux travaux sur le continent l'attestent (**DIAITE, 1989; CAMUS, 1980 ; TOURE, 1975**). De plus, les études menées par **SAUVEROCHE et Coll. (1993)** d'une part et **SEIFERT (1996)** d'autre part ont montré que l'administration du BERENILND (Acéturate de Diminazène) à des bovins malades fait remonter la valeur de l'hématocrite et du poids. Il présente en outre l'avantage d'être actif sur les trypanosomes résistants aux autres trypanocides et la chimiorésistance au diminazène paraît moins fréquente. (**CHARTIER et Coll., 2000**). Une étude menée à l'E.I.S.M.V. de Dakar dans le même cadre avec un trypanocide contenant du Diacéturate de Diminazène associé aux vitamines B₆ et B₁₂ a montré une remontée rapide de

l'hématocrite, de même qu'une récupération rapide du gain de poids **(MAGANGA ,2005)**.

Dans cet essai, notre objectif était d'étudier l'effet de l'association de la Cyanocobalamine et de l'Hydroxocobalamine au diminazène diacéturate dans le traitement de la trypanosomose bovine ce qui revelerais l'effet favorable de cette vitamine dans le traitement de certaines anémies. L'anémie est en effet l'un des aspects pathologiques les plus importants dans la trypanosomose bovine aiguë.

3.2. Discussion des résultats

3.2.1. Examens Cliniques

Les manifestations cliniques ont été observées chez tous les animaux dès la première semaine de l'infestation. Ces signes cliniques (larmolement, conjonctivite, adénite qui se traduit par une hypertrophie des ganglions superficiels, fluctuation des températures) ainsi que la parasitémie confirment la réussite de l'infestation expérimentale effectuée **(CIRAD, 2001 ; ALLEN et Coll., 1970)**.

3.2.2. Efficacité curative des Trypanocides utilisés

Les résultats, 24 heures après traitement soit à J1, ont montré l'absence de parasite dans le sang des animaux des lots VERIBENND, SANGAVETND et C550, soit une efficacité curative contre les trypanosomes de 100%. Ces résultats corroborent les observations de **PEREGRINE et Coll. ,1982** et ceux de **CHITAMBO et Coll., 1992 ; MACADAM et Coll., 1972**, en ce qui concerne l'efficacité du diminazène contre la trypanosomose. Le fait que ces animaux soient restés négatifs jusqu'à la fin de l'essai nous permet de dire avec certitude que le lieu est effectivement indemne des glossines donc la

possibilité de réinfestation naturelle est nulle. Les animaux du lot Témoin sont restés positifs jusqu'à après leur traitement et ils sont devenus négatifs 24 heures après le traitement ce qui confirme évidemment l'efficacité curative du VERIBENND.

3.2.3. Evolution de l'hématocrite

A partir des résultats obtenus, le suivi de l'évolution de l'hématocrite dans les quatre (4) lots démontre une chute de l'hématocrite. En effet l'infestation à *T.congolense* provoque une baisse significative des érythrocytes, ce qui est associé à une hémolyse intravasculaire (**DARGIE et Coll., 1979**). Les animaux traités au C550 ont un hématocrite toujours croissant stable et supérieur à celui des lots VERIBENND et SANGAVETND tandis que les animaux témoins ont présenté une baisse constante de leur hématocrite jusqu'à leur traitement au VERIBENND, pour se stabiliser ensuite et remonter jusqu'à se rapprocher des valeurs de l'hématocrite des animaux du lot SANGAVETND. Ce qui a été démontré par les résultats de l'analyse de variance (Tableau IV).

A partir de ce constat, on peut confirmer que le traitement avec la composante Diacéturate de Diminazène des trois formulations fait remonter la valeur de l'hématocrite bien qu'il ne permet pas un retour immédiat aux valeurs initiales.

L'hématocrite croissant, stable et supérieur chez les animaux du lot C550 et du lot SANGAVETND par rapport aux animaux du lot VERIBENND et du lot Témoin 10 jours après leur traitement peut s'expliquer dans un premier temps par la présence de la vitamine B₁₂ (la Cyanocobalamine) associée au Diminazène dans ces formulations. La vitamine B₁₂ par son action sur la maturation nucléique et la division cellulaire favorise l'érythropoïèse donc la remontée rapide de l'hématocrite. Ce qui concorde avec l'hypothèse émise par

DIOUF en **2002** selon laquelle la vitamine B₁₂ présente dans le SANGAVETND pourrait être à l'origine de la stabilisation de l'hématocrite chez ces animaux.

Dans un deuxième temps, la présence de l'Hydroxocobalamine a action retard expliquerait les meilleurs taux d'hématocrite observé chez les animaux du lot C550. (**SUREAU, 1962 et MILHAUD, 1961**). En effet **MILHAUD** montre à travers son étude que la vitesse de résorption de l'Hydroxocobalamine injectée dans le muscle est sensiblement deux fois plus faible que celle de la Cyanocobalamine. **SUREAU** quant à lui explique le mécanisme de longue action de l'Hydroxocobalamine par rapport à la Cyanocobalamine, il décrit les principales différences entre l'Hydroxocobalamine et le Cyanocobalamine :

- l'Hydroxocobalamine a une liaison plus forte avec les protéines sériques qui permet d'atteindre dans le sérum un taux plus élevé ;
- la liaison de l'Hydroxocobalamine aux protéines tissulaires est plus solide, ce qui facilite le stockage hépatique ;
- une excrétion urinaire plus basse, et retardée de l'Hydroxocobalamine.

Chez les animaux du lot témoin, on a pu observer que l'hématocrite remonte et se rapproche de celle des animaux du lot SANGAVETND après leur traitement à J8. Ces mêmes animaux traités au VERIBENND ont montré une remontée progressive après leur traitement pour atteindre 38% à la fin de l'essai.

Les irrégularités dans les valeurs de l'hématocrite observées, peuvent être liées aux résistances des trypanosomes aux trypanocides ou aux interférences d'autres facteurs tels que l'alimentation et l'adaptation des animaux aux conditions d'expérimentation.

3.2.4. Evolution du gain pondéral

Nous avons observé une fluctuation du gain pondéral moyen dans les quatre lots de notre essai. Dans un premier temps, on note une chute après l'infestation concordant avec l'effet de la parasitémie chez les animaux. Le gain de poids devient positif dans tous les lots de J8 à J21 puis négatif de J22 à J26. Le gain pondéral devient positif dans tous les lots jusqu'à la fin de l'essai sauf chez les animaux du lot VERIBENND et du lot C550 de J50 à J56. Ce gain pondéral dans les différents lots pourrait être l'effet du Diacéturate de Diminazène présent dans les trois formulations. Cette hypothèse est confirmée par des études menées par **SAUVEROCHE et Coll.(1993)** et **SEIFERT(1996)**.

Ces fluctuations observées peuvent être attribuées à la réponse immunologique individuelle de ces animaux vis-à-vis des trypanosomes mais aussi à d'autres facteurs tels que l'alimentation et le climat lors de la convalescence.

CONCLUSION ET SUGGESTIONS

Les Trypanosomoses sont des affections parasitaires provoquées par des protozoaires appartenant à la famille des *Trypanosomatidae* et au genre *Trypanosoma*. Elles sont très répandues dans le continent Africain et ont une importance non seulement sur le plan médical mais surtout sur le plan socio-économique.

En effet, les trypanosomoses sont une contrainte majeure pour le développement de l'agriculture en Afrique au sud du Sahara et plus spécifiquement pour l'élevage. Ces pathologies entraînent :

- ✓ une réduction du cheptel de 30 à 50 % : la population bovine étant estimée actuellement à environ 172 millions de têtes dans les 37 pays au sud du Sahara dont 44.7 millions dans les zones infestés par les mouches tsé-tsé. Sans les mouches tsé-tsé, 90 millions de têtes de plus seraient élevées dans ces zones, soit 200% d'accroissement du nombre actuel (**PANGUI, 2001**)
- ✓ une réduction de la production de viande et de lait,
- ✓ une réduction de la terre traitée par la traction animale d'après l'évaluation fait par l'ILRI en 1995 dans la vallée de Ghibe,
- ✓ un renforcement de l'exode rural et un dépeuplement continu des zones agricoles riches.

De ce fait, la lutte contre ce fléau constitue donc une priorité. En effet la chimiothérapie et la chimioprophylaxie demeurent à l'heure actuelle les deux méthodes pratiques de lutte contre la trypanosomose bovine. Le Diacéturate de Diminazène et le chlorure d'Isometamidium sont les molécules proposées pour le traitement des bovins atteints de cette maladie. En tenant compte des effets débilitants, du caractère anémiant, des perturbations du pH et de la motricité gastrique de la maladie, il est toujours indiqué d'améliorer l'état sanitaire des animaux par l'association des traitements spécifique et adjuvant. C'est dans cette logique que les firmes pharmaceutiques se sont tournées

vers l'association des vitamines, surtout celles du groupe B du fait de leur action antianémique, avec le Diacéturate de Diminazène.

L'objectif de cette étude est de faire une évaluation comparative de l'efficacité thérapeutique d'une nouvelle formulation ayant pour nom de code le C550 (contenant le Diacéturate de Diminazène associé à l'Hydroxocobalamine et la Cyanocobalamine), au SANGAVETND (Diacéturate de Diminazène associé à la cynocobalamine) et au VERIBENND une formulation standard de diacéturate de diminazène. Cette comparaison a été fait par le biais des mesures de l'hématocrite, de la parasitémie et du gain de poids.

Cette étude a été menée sur 28 taurillons zébu âgés de 10 à 16 mois élevés en station. Leur poids variait de 70kg à 150kg. Ces animaux ont été infestés expérimentalement à *Trypanosoma congolense* et repartis en quatre (4) groupes de sept (7) animaux chacun.

- Le premier groupe (lot C550) : les animaux ont reçu la nouvelle formulation sept jours après l'infestation,
- Le deuxième groupe (lot VERIBENND) : les sujets ont été traités avec le VERIBENND 7 jours après l'infestation,
- le troisième groupe (lot SANGAVETND) : les zébus ont été traités avec le SANGAVETND 7 jours après l'infestation,
- le quatrième groupe (lot témoin) : les sujets ont mais traités plus tard avec le VERIBENND, c'est-à-dire 14 jours après leur infestation.

Tous les animaux ont été traités à la dose de 3.5mg de diacéturate de diminazène par kg PV. La mesure de la parasitémie s'est faites par l'examen d'une goutte de sang frais et par la technique de **MURRAY** ou **BCM** « Buffy Coat Method ». Les mesures de l'hématocrite et du gain du poids ont été faite parallèlement.

A la fin de notre, il ressort que :

- Le Diacéturate de Diminazène est un trypanocide efficace car tous les animaux traités ont présenté une parasitémie négative, soit une efficacité de 100%.
- La nouvelle formulation C550 avec son apport en Cyanocobalamine et en l'Hydroxocobalamine permet une remontée plus rapide de l'hématocrite par rapport aux autres formulations à savoir le SANGAVETND et le VERIBENND
- De plus, la nouvelle formulation C550 permet une élévation du gain pondéral, même si cette élévation est tardive par rapport aux animaux des autres lots.
- Tous les animaux ont présenté une chute de l'hématocrite et du gain pondéral de même que des manifestations cliniques les jours suivant l'infestation et avant leur traitement.

Les trois formulations de Diacéturate de Diminazène utilisées ont donné des résultats satisfaisants confirmant l'efficacité de diminazène dans le traitement de la typanosomose. Cependant la nouvelle formulation (C550) a permis une amélioration plus rapide de l'hématocrite, mais dans une moindre mesure le gain pondéral ; ce qui de facto va jouer sur l'état général des animaux. L'utilisation de cette nouvelle formulation aura l'avantage de réduire le nombre des interventions thérapeutiques sur les animaux. Mais ces résultats pourront être améliorés en associant le traitement avec ces minéraux tel que le Cobalt placé dans le rumen sous forme de billes et une bonne alimentation afin de favoriser la rémission plus rapide et une diminution de la période de convalescence des animaux.

Toutefois nous suggérons que l'expérimentation soit réalisée en milieu naturel sur des bovins élevés en élevage extensif sur pâturages naturels afin de confirmer ou d'infirmer les résultats obtenus sur des bovins élevés en station.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AKAKPO A.J.B. et LY C., 2003.** Rôle du vétérinaires dans la lutte contre la pauvreté en Afrique sub-saharienne in: RASPA 1(1) : 59-98
- 2- ALLEN G. et UNUIEN, 1970.** The African Trypanosomiasis.-The pitman press Bath.-950 p
- 3- ANOSA V.O., 1988.** Haematological and biochemical changes in human and animal trypanosomosis. Part I.Revue Elev.Méd.trop. **41** (1): 65-78
- 4- AROWOLO R.O . et IKEDE B.O.,1977.** Susceptibility of a rodent adapted strain of *trypanosoma vivax* to Berenil, samorin and Noviduum. Acta Tropica, **34**: 61-64.
- 5- BOYT W.P.,1986.** Guide pratique pour le diagnostic, le traitement et la prévention de la trypanosomiase animale africaine. -Rome : FAO.-115p
- 6- BRAIDE V.B., 1987.** The Biochemistry of African trypanosomes and its significance for chemotherapy. - J.Vet.Pharmacol.Therap., **10**:191-201.
- 7- CAMUS E., 1980.** Note sur un essai de traitement trypanocide pour lutter contre la primo-infestation chez des veaux Baoulé. Revue Elev. Méd.Vet.Pays Trop., **34**(3) :289-293.
- 8- CHARTIER C., ITARD J., MOREL P.C. et Coll. 2000.** Précise de parasitologie vétérinaire tropicale. -France : Maison Alfort.-305 p
- 9- CHAKA H. et ABEBE G., 2003 .**Trypanosomes résistants aux médicaments ; une menace pour la production bovine du sud-ouest éthiopien ; Revue Elev. Méd. Pays Trop. , **56**(1-2):33-36

10- CHITAMBO H.; ARAKWA A. and ONO T. 1992. In vivo assessment of drug sensitivity of African trypanosomes using the kinetoplastic induction test, *Research in Veterinary Science* **52**: 243-904.

11- CIRAD, 2001. *Epidémiologie Tropical: trypanosomose.* [Ressource électronique]. Disponible sur ;
<http://epitrop.cirad.fr/fr/epidemiology/MaladiePrio/trypano.html#Titre>.

12- CLAUSEN P.H.; SIDIBE I.; BASSINGA A. et Coll., 1993. Pathogenesis and pathology of African trypanosomiasis in Baoulé, N'dama / Baoulé, cross bred and zebu cattle in Burkina Faso. Clinical performance under high natural tested challenge. *Tropical Medicine and Parasitology.* **44**:99-107.

13- D'ETEREN G.D.M., 1994. Trypanotolerant livestock: a sustainable option for increasing livestock production in tsetse-affected areas. In Proceedings of an ILRAD/ILCA workshop, Nairobi, 23 - 28.

14- DARGIE I.D.; MURRAY P.K.; GRINSHAW W.T.R. et MCINTYRE W.I.M., 1979. Bovine trypanosomiasis: the red cells kinetics of Ndama and zebu cattle infected with *Trypanosoma congolense*.-canada: UN.-64p.

15- DIA M.L. et DESQUESNES M., 2004. Les trypanosomoses animales : utilisation rationnelle des trypanocides.-Bobo-Dioulasso : CIRDES.-7p.

16- DIATE ,1989. La lutte contre la trypanosomiase animale : réalisations et perspectives d'avenir au Sénégal.-Dakar : LENERVE,-92p.

17- DIOUF E.H.M., 2002 . Influence des strongyloses gastro-intestinales dans l'infestation trypanosomienne chez les bovins trypanotolerants. Thèse : Méd. Vét. : Dakar ; 12.

- 18- EMSILE R., 2005.** A field evaluation of three trypanosomosis control strategies, in Kwazulu-Natal, South Africa. Master's dissertation: University of Pretoria; 81p.
- 19- FADAMS J.; SHEILA K.R.; ROSS K.; BODDY K. et KING P., 1971.** Absorption of cyanocobalamin, Coenzyme B₁₂, Méthylcobalamin, and Hydroxocobalamin at different dose levels. Scand.J.Gastrient. 249-252.
- 20- FAIRCLOUGH R., 1963.** A comparison of Metamidium, Samorin, Berinil and Ethidium Bromide under field conditions in Kenya in : The veterinary Record, **75** (34):855-858
- 21- FAICLOUGH R., 1963.** Observation on the use of BernilND against Trypanosomiasis of cattle in Kenya. The Veterinary Record, **75**(43):1107-1112.
- 22- FAO, 1997.** Statistical database [Ressource électronique] disponible sur : http://www.fao.org/waicent/portal/statistics_en.asp
- 23- FAO, 1998.** A field guide for the diagnosis, treatment and prevention of African Animal trypanosomiasis, [resource électronique]. Disponible sur: <http://www.fao.org/documents>.
- 24- HARPER H.A. ; RODWELL V.W et MAYERS P.A., 1977.** Review of Physiological chemistry.-16^{eme} ed.-Los Atlos: Lange medical publications.-681p
- 25- HORTON H.; MORAN L.; OCHS R.; RAWN J.; SERIMGEOUR K., 1994.** Principes de Biochimie.-Bruxelles: De Boeck-Wesmael S.A.-720p.
- 26- HOSTE C.M., 1987.** La production animale dans les régions d'Afrique infestées par les glossines .Compte rendu de réunion, 23-27 novembre 1987.- Nairobi, Kenya : CIPEA/ILRAD.-530p.

- 27- ILRI ,1996.** De L'Afrique vers un mandat Mondial ; Nairobi, 6p.
- 28- KINABO L .D., 1993.** Pharmacology of existing drugs for animal trypanosomiasis. *Acta Trop.*, **54** (3-4):169-83.
- 29- KREIR J.P., 1977.** Parasitic protozoa.Vol I. Academic press: 277-280.
- 30- KOUNDE O.D., 2000.** Introgression of trypanotolerance genes. Universal press-72p
- 31- LAMAND M., 1991.** Les oligoéléments en médecine Vétérinaire (77-110) in : Les oligoéléments en médecine et biologie.-Paris : technique et documentation Lavoisier ; Editions Médicales Internationales.-653p.
- 32- LEFEVRE P.C., BLANCOU J. et CHERMETTE R., 2002.** Principales maladies infectieuse et parasitaires du bétail en Afrique tropicale. France : Coopération française.-312 p.
- 33- LE GRUSSE J. et WALTIER B.,1993 .** Les vitamines : données biochimiques, nutritionnelles et cliniques.-NEULLY SUR-SEINE : Produits Roche ; centre d'étude et d'information sur les vitamines.-390p.
- 34- MACADAM R .F. et WILLIAMSON J., 1972.** Drug effects on the fine structure of *Trypanosoma rhodesiense* : *Diamidines*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **66**(6):897-904.
- 35- MAGANGA G.D., 2005.** Apport des vitamines B₆ et B₁₂ dans le traitement contre la trypanosomose Bovine. Thèse : Méd. Vét. : Dakar ; 21.
- 36- MILHAUD G. ,1961.** Mécanisme de l'effet retard de l'Hydroxocobalamine. *Rév.Française des Etudes cliniques et Biologiques*, **6**(1):922-924.

- 37- MOHAMMED R., 1983.** La subcarence en cobalt chez le mouton : 1-Etude physiopathologique. 2-Etude de l'influence intraruminale de la vitamine B₁₂. Thèse 3^{ème} cycle: Univ. Clermont-Ferrand II.
- 38- MORTELMANS J. 1986 ;** Quelques aspects économiques en rapport avec la parasitologie vétérinaires. *Tropicultura*, **4** :122-116
- 39- MOULIN M. et COQUEREL A., 2002.** Pharmacologie : connaissances et Pratiques.- 2^{ème} éd.-Paris : Masson.-845p.
- 40- MURRAY M.; MORRISON W.I.; MURRAY P.K. et Coll., 1985.** Trypanotolerance and review. *World Animal Review*, **18**: 135-145.
- 41- MASSAKE R.A.; MUSOKE A.J. et NANTULYA V.M., 1983.** Specific antibody responses to *Trypanosoma congolense* in infected cattle. *Parasite Immunology*, **5**(4):345-355.
- 42- OUIMON M.N., 2004.** La Trypanosomose Animale Africaine en République Centrafricaine : situation actuelle de la lutte contre la Trypanosomose Bovine. Thèse Méd.Vét. : Dakar ; 6.
- 43- PANGUI L.J., 2001.** La trypanosomose : une contrainte majeure de l'élevage en Afrique subsaharienne (30-33) in : Utilisation des trypanocides en Afrique Subsaharienne-Dakar-170p.
- 44- PARIS J. ; MURRAY M. et MC ODIMBA F. , 1982.** A comparative evaluation of the parasitological techniques currently available for diagnosis of African trypanosomiasis in cattle. *Acta Tropica*, **39**(4):307-316
- 45- PHARMACORAMA, 2005.** Connaissance des médicaments : Cobalamine ou vitamine B₁₂. [Ressource électronique] Disponible sur : http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitaminesa11_1.php
- 46- PERENGRINE A.S. et MAMMAN.M., 1982.** Pharmacology of diminazine: a review. *Acta Tropica*, **54**: 185-203.

- 47- REGINALD H.; GARRET T.; CHARLES M. et GRISHAM., 2000.** Biochemie.-1^e éd.-Paris: De Boeck Université.-1253p.
- 48- ROELANTS C.E., 1984.** Anti-trypanosome specific immune responses in bovins of differing susceptibility to African trypanosomiasis immunity, **51(1):337-341.**
- 49- ROELANTS C.E.; TAMBOURA I.; SIDIKI D.B.; BASINGA A. et PINDER M., 1983.** Trypanotolerance and individual note a breed character. Acta Trop., **40** : 99-104.
- 50- SARDAR K.K. ; PARIJA S.C. et MISRA S.N., 1995.** Diminazene : bioavailability and deposition in bovine calves. Indian Journal of Animal Sciences, **65(8):857-859.**
- 51- SEIFERT H.S.H., 1996.**Tropical Animal Health.- 2nd ed.-Dordrecht: kluwwer.-548p.
- 52- SAUVEROCHE B. et WAGNER H.G., 1993.** Physiologie de la reproduction des bovins trypanotolerants : synthèse des connaissances actuelles.-Rome : FAO.-104p.
- 53- SIDIBE I., 1996.** Variabilité génétique de *Trypanosoma congolense*, agent de la trypanosomose animale : implication taxonomiques et epidemiologiques. Thèse : Doctorat en Science : Université de Montpellier II.
- 54- SUREAU B. ; BERROD J. ; MARTIN L. et FOISIL L ., 1962.** L'hydrocobalamine vitamine B₁₂ retard naturelle. La presse Médical, **28:1388-1390.**
- 55-TOURE S.M., 1975.** Diagnostic des trypanosomes animals.-Dakar : ISRA ; LNERV.-11p.

- 56- VICKERMAN K., 1969.** The fine structure of *Trypanosoma congolense* in its bloodstream phase. J.Protozool., **16** (1): 54-69.
- 57- VITOLEY S.H., 2005.** Etude du potentiel trypanocide d'extraits aqueux des plantes médicinales pour le traitement de la trypanosomose animale Africaine. Thèse: Méd. Vét.: Dakar ; **13**.
- 58- URQUHART G.M., 1988.**The pathogenesis and immunology of African trypanosomiasis in domestic animals. Transaction of the Royal society of Tropical Medicine and hygiene.-London: FAO.-76p.
- 59- UNDERWOOD E.J., 1977.** Trace elements in human and animal nutrition.-New York : Acad. Press.-145p.
- 60- WEIL J.H., 1995.** Biochimie générale. 7^{ème} édition. -Paris : Masson.-566p
- 61- ZWART D.; PERIE N.M.; KEPPLER A. et GOEDBLEED E., 1982.** Comparison of methods for the diagnosis of trypanosomiasis in East African domestic ruminants.-Rome: FAO.-28p.

ANNEXES



ANNEXE : 1**Formulaire d'enregistrement des traitements**

Numéro d'identification	Poids Vif	Sachet n°	Volume de Solution injecté	Date	Observation	Signature
	kg		ml			
	kg		ml			
	Kg		ml			
	Kg		ml			
	Kg		ml			
	Kg		ml			
	Kg		ml			
	Kg		ml			
	kg		ml			

	kg			°C	
--	----	--	--	----	--

ANNEXE : 3

Date	26 av	27 av	28 av	29 av	30 av	1 ma	2 ma	3 ma	4 ma	5 ma	6 ma	7 ma	8 ma	9 ma	10 ma	11 ma	12 ma	13 ma
<u>Lot Témoin</u>																		
n° 20	41	40	34	35	30	25	23	23	23	24	22	22	20	22	21	21	20	17
n° 21	43	40	45	37	39	36	33	30	26	26	24	27	26	24	22	23	23	23
n° 22	35	35	28	28	30	27	24	23	22	23	18	18	18	18	18	16	17	16
n° 24	48	52	52	47	43	42	32	35	32	31	30	30	28	27	27	28	26	28
n° 27	45	45	46	41	38	34	32	27	22	24	24	23	31	26	24	22	21	23
n° 62	49	51	48	50	41	41	31	40	32	30	29	27	27	25	22	22	23	23
n° 66	39	42	37	37	37	31	28	30	29	27	23	23	23	24	24	20	20	20
	42,86	43,57	41,43	39,29	36,86	33,71	29,00	29,71	26,57	26,43	24,29	24,29	24,71	23,71	22,57	21,71	21,43	21,43

Date	14 ma	15 ma	16 ma	17 ma	20 ma	23 ma	26 ma	29 ma	01-juin 04 ju	07 ju	10 ju	13 ju	16 ju	19 ju	22 ju	25 ju	28 ju	01-juil	
<u>Lot Témoin</u>																			
n° 20	18	19	20	20	20	18	20	22	26	27	29	30	29	31	32	32	32	33	
n° 21	22	22	23	24	24	24	26	28	30	30	29	30	30	32	32	33	34	35	
n° 22	18	19	22	23	22	22	22	25	27	28	30	29	31	30	32	33	33	34	
n° 24	27	26	27	28	30	29	29	31	32	33	33	35	34	35	32	33	34	33	
n° 27	22	22	23	24	25	27	27	30	31	33	32	33	34	33	35	35	35	37	
n° 62	25	24	25	25	27	29	31	33	33	34	35	34	35	35	36	36	35	38	
n° 66	22	21	22	22	23	23	24	25	26	28	28	30	31	32	36	36	36	35	
	22,00	21,86	23,14	23,71	24,43	24,57	25,57	27,71	29,29	30,43	31,00	31,43	32,14	32,00	33,43	33,85714286	34,00	34,57142857	35,14

Hématocrite du lot Témoin

Date	26 av	27 av	28 av	29 av	30 av	1 ma	2 ma	3 ma	4 ma	5 ma	6 ma	7 ma	8 ma	9 ma	10 ma	11 ma	12 ma	13 ma
<u>Lot Veriben</u>																		
n° 17	55	54	55	48	46	43	39	37	34	35	35	35	35	34	35	35	35	36
n° 23	46	43	47	40	38	34	28	30	27	26	24	24	24	26	24	27	29	30
n° 25	40	40	39	38	38	32	30	32	27	25	27	27	26	28	28	28	30	29
n° 26	46	43	44	38	39	36	27	25	23	24	23	23	25	26	27	27	28	27
n° 28	36	33	34	33	33	31	27	26	24	25	25	26	26	28	29	31	28	27
n° 65	47	47	47	47	38	35	30	32	31	27	30	32	31	30	31	30	29	29
n° 69	34	37	35	35	34	32	27	28	25	24	26	27	27	25	25	25	26	25
	43,43	42,43	43,00	39,86	38,00	34,71	29,71	30,00	27,29	26,57	27,14	27,71	27,71	28,14	28,71	29,00	29,29	29,00

Date	14 ma	15 ma	16 ma	17 ma	20 ma	23 ma	26 ma	29 ma	01-juin	04 ju	07 ju	10 ju	13 ju	16 ju	19 ju	22 ju	25 ju	28 ju	01-juil
<u>Lot Veriben</u>	35	34	35	35	36	35	36	38	40	42	44	45	46	45	47	47	47	49	51
n° 17	29	30	30	31	29	28	30	32	34	36	36	35	35	34	32	33	33	34	35
n° 23	30	31	31	31	31	29	32	33	34	34	33	33	34	34	36	35	35	36	37
n° 25	29	28	30	30	28	28	26	30	31	29	32	31	32	31	32	31	32	32	33
n° 26	28	28	29	27	25	26	27	32	34	35	37	36	37	37	35	35	36	37	38
n° 28	30	31	30	28	29	29	30	33	35	37	36	35	35	34	35	34	35	36	37
n° 65	31	24	23	25	25	25	27	30	32	31	30	29	28	29	32	33	33	34	35
n° 69	30,29	29,43	29,71	29,57	29,00	28,57	29,71428571	32,57	34,29	34,86	35,43	34,86	35,29	34,86	35,43	35,42857143	35,85714286	36,85714286	38,00

Hématocrite du Lot VERIBEN

Date	26 av	27 av	28 av	29 av	30 av	1 ma	2 ma	3 ma	4 ma	5 ma	6 ma	7 ma	8 ma	9 ma	10 ma	11 ma	12 ma	13 ma
<u>Lot Sangavet</u>	31	36	35	30	27	26	24	25	24	27	26	26	26	27	28	27	26	26
n° 94	36	37	33	32	28	26	24	24	25	28	29	30	31	32	32	33	32	33
n° 95	30	29	26	32	27	25	27	23	23	24	26	28	29	29	30	30	29	28
n° 96	39	39	36	33	30	32	31	30	29	30	32	33	33	32	33	34	33	34
n° 97	28	24	25	24	24	17	22	22	22	23	25	24	25	26	28	28	28	28
n° 98	35	37	33	31	30	25	27	27	28	29	29	28	28	29	31	32	32	31
n° 99	33	32	33	31	29	25	25	25	26	27	28	29	29	31	32	30	30	31
n° 100	33,14	33,43	31,57	30,43	27,86	25,14	25,71	25,14	25,29	26,86	27,86	28,29	28,71	29,43	30,57	30,57	30,00	30,14
	33,45	33,06	31,08	30,49	27,98	25,02	25,96	25,16	25,47	26,84	28,12	28,61	29,10	29,78	30,94	31,08	30,57	30,73

Date	14 ma	15 ma	16 ma	17 ma	20 ma	23 ma	26 ma	29 ma	01-juin	04 ju	07 ju	10 ju	13 ju	16 ju	19 ju	22 ju	25 ju	28 ju	01-juil
<u>Lot Sangavet</u>	25	26	24	26	25	24	27	26	28	28	29	29	31	30	31	31	33	34	34
n° 94	31	33	32	30	32	32	31	32	33	34	34	33	34	33	34	34	35	36	38
n° 95	30	30	30	29	29	28	30	31	34	33	35	34	35	35	35	35	34	35	36
n° 96	35	35	34	32	30	29	30	32	33	34	35	35	36	36	35	36	35	34	35
n° 97	27	27	28	27	27	27	29	28	29	27	27	25	26	27	27	27	28	29	31
n° 98	33	32	33	33	32	32	31	33	33	35	35	34	34	35	34	33	34	34	33
n° 99	32	30	32	30	31	31	32	33	33	34	36	35	36	35	36	36	37	38	39
n° 100	30,43	30,43	30,43	29,57	29,43	29,00	30,00	30,71	31,86	32,14	33,00	32,29	33,14	33,00	33,14	33,14285714	33,71428571	34,28571429	35,14285714

Hématocrite du Lot SANGAVET

Date	26 av	27 av	28 av	29 av	30 av	1 ma	2 ma	3 ma	4 ma	5 ma	6 ma	7 ma	8 ma	9 ma	10 ma	11 ma	12 ma	13 ma
<u>Lot C550</u>	34	35	33	29	30	28	23	26	28	29	31	32	33	34	35	34	35	33
n° 18	42	39	36	36	36	34	31	30	30	33	33	35	34	35	36	34	36	36
n° 19	30	27	25	25	24	24	22	21	21	25	27	27	28	27	28	29	29	28
n° 61	45	41	40	36	35	33	33	30	32	33	35	35	34	35	35	35	35	35
n° 63	33	30	31	29	30	28	27	27	29	29	33	35	34	36	35	35	36	35
n° 64	43	39	41	35	35	29	31	31	31	33	34	34	35	37	37	36	37	36
n° 67	44	43	45	37	38	31	31	30	32	31	33	35	37	37	38	39	40	41
n° 68	38,71	36,29	35,86	32,43	33,00	29,57	28,29	27,86	29,00	30,43	32,29	33,29	33,57	34,43	34,86	34,57	35,43	34,86

Date	14 ma	15 ma	16 ma	17 ma	20 ma	23 ma	26 ma	29 ma	01-juin	04 ju	07 ju	10 ju	13 ju	16 ju	19 ju	22 ju	25 ju	28 ju	01-juil
<u>Lot C550</u>																			
n° 18	32	33	33	32	30	33	33	35	35	35	37	35	36	36	36	37	38	38	39
n° 19	37	35	36	34	33	32	34	36	37	37	38	39	39	38	38	38	38	38	39
n° 61	28	30	31	30	32	32	34	35	35	33	35	34	35	35	36	35	36	35	38
n° 63	34	34	34	32	32	30	32	34	35	36	37	37	37	36	37	37	37	38	38
n° 64	33	32	30	32	33	33	34	34	36	36	38	38	39	38	37	39	38	38	38
n° 67	37	35	35	36	34	33	34	34	35	34	36	36	37	38	38	39	39	39	40
n° 68	41	40	40	41	39	40	41	40	42	43	41	40	39	39	40	40	42	42	44
	34,57	34,14	34,14	33,86	33,29	33,29	34,57	35,43	36,43	36,29	37,43	37,00	37,43	37,14	37,43	37,85714286	38,28571429	38,29	39,43

Hématocrite du Lot C550

SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE DAKAR

« Fidèlement attaché aux directives de Claude BOURGELAT, fondateur de l'enseignement vétérinaire dans le monde, je promets et je jure devant mes maîtres et mes aînés :

- d'avoir en tous moments et en tous lieux le souci de la dignité et de l'honneur de la profession vétérinaire ;
- d'observer en toutes circonstances les principes de correction et de droiture fixés par le code de déontologie de mon pays ;
- de prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que l'on peut faire ;
- de ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à la générosité de ma patrie et à la sollicitude de tous ceux qui m'ont permis de réaliser ma vocation.

**Que toute confiance me soit retirée s'il
advient que je me parjure. »**

EFFICACITE COMPARATIVE D'UN TRAITEMENT ASSOCIANT DIMINAZENE, CYANOCOBALAMINE ET HYDROXOCOBALAMINE DANS LE TRAITEMENT DES TRYPANOSOMOSESES BOVINES.

RESUME

L'objectif de cette étude est de faire une évaluation comparative de l'efficacité thérapeutique d'une nouvelle formulation dont le nom code est le C550 (Diacéturate de Diminazène associé à l'Hydroxocobalamine et la Cyanocobalamine), au SANGAVETND (Diacéturate de Diminazène associé à la cyanocobalamine seule) et au VERIBENND une formulation standard de diacéturate de diminazène, par le biais des mesures de l'hématocrite, de la parasitémie, et du gain de poids.

Elle a été menée sur 28 taurillons zébu âgés de 10 à 16 mois élevés en station. Leur poids variait de 70kg à 150kg. Ces animaux ont été infestés expérimentalement avec *Trypanosoma congolense* et répartis en quatre (4) groupe de sept (7) animaux chacun :

1. le premier groupe (lot C550) : les animaux ont reçu la nouvelle formulation (3.5mg de diminazène/kg) sept jours après l'infestation,
2. le deuxième groupe (lot VERIBENND) : les sujets ont été traités avec VERIBENND (3.5mg de diminazène/kg) sept (7) jours après l'infestation,
3. le troisième groupe (lot SANGAVETND) : les animaux ont été traités également avec le SANGAVETND (3.5mg de diminazène/kg) 7 jours après l'infestation et
4. le quatrième groupe (lot témoin) : les sujets ont été infestés mais traités ultérieurement avec VERIBENND (3.5mg de diminazène/kg), c'est-à-dire 14 jours après leur infestation.

Au terme de notre étude, il ressort que :

- le Diacéturate de Diminazène est un trypanocide efficace car tous les animaux traités ont présenté une parasitémie négative 24 heures après le traitement, soit une efficacité de 100% ;
- la nouvelle formulation C550 avec son apport en Cyanocobalamine et l'Hydroxocobalamine permet une remontée plus rapide de l'hématocrite par rapport aux autres formulations à savoir le SANGAVETND et le VERIBENND ;
- de plus, la nouvelle formulation C550 permet une élévation du gain pondéral, même si cette élévation est tardive par rapport aux animaux des autres lots.
- Tous les animaux ont présenté une chute de l'hématocrite et du gain pondéral de même que des manifestations cliniques les jours suivant l'infestation et avant leur traitement.

Toutefois nous suggérons que l'expérimentation soit réalisée en milieu naturel afin de confirmer ou d'infirmer les résultats obtenus.

Mots clé : Trypanosomose, Bovine, Diacéturate de Diminazène, Cyanocobalamine, Hydroxocobalamine, Hématocrite, Poids.

A COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF A TREATMENT AGAINST BOVINE TRYPANOSOMIASIS ASSOCIATING DIMINAZENE AND VITAMIN B₁₂ (CYANOCOBALAMINE AND HYDROXOCOBALAMINE).

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the efficiency of a new trypanocidal drug against bovine trypanosomiasis associating diminazene diacetate and vitamin B₁₂ (cyanocobalamin and hydroxocobalamin) with code name "C550". In this study 28 male calves aged between 10 to 16 months weighing 70-150 kg were infested experimentally with *Trypanosoma congolense* and divided into four (4) groups of seven (7) animals each.

1. The first group of animals was treated with the trypanocidal drug (3.5mg of diminazène/kg) seven (7) days post infestation,
2. The second group was treated with SANGAVET[®] (diminazene diacetate associated with vitamin B₁₂ or cyanocobalamin) equally at a dose of 3.5mg of diminazène/kg seven days post infestation,
3. In the third group, the animals were treated with a standard trypanocidal drug VERIBEN[®] (diminazene diacetate) at a dose of 3.5mg of diminazène/kg seven (7) days after they were infested ,
4. In the fourth group (control group), the animals were treated 14 days post infestation using VERIBEN[®] (3.5mg of diminazène/kg).

The trypanocidal activity of these chemotherapies was monitored using the parasitemia, weight gain and hematocrit of these animals. The results of this trail show that:

- diminazene diacetate is an efficient trypanocidal drug. Parasitological cure 24 hours after treatment was 100% in the four groups;
- the presence of cyanocobalamin and hydroxocobalamin as components of the new trypanocidal drug "C550" allows for a faster blood recovery compared to the other trypanocidal drugs used (SANGAVET[®] and VERIBEN[®]);
- C550 also allows for a higher weight gain, though slow compared to that of the other animals treated with the other trypanocidal drugs.
- All animals showed a marked drop in their hematocrit readings, weight gain as well as clinical manifestations of the disease during the first week after infestation;

However, a field trail would be of a valuable importance to confirm these on-station findings.

Key Words: Trypanosomiasis, Bovine, Diminazene, diacetate, Cyanocobalamin, Hydroxocobalamin, Hematocrit, Weight.

Adresse :

Stanly FON TEBUG

B.P.138 Dschang (Cameroun)

e-mail : fon2tebug@yahoo.com / st_fon@hotmail.com