

REVUES

CHROMOTHÉRAPIE ANTHELMINTHIQUE

{par J. GUILHON

Les matières colorantes synthétiques, que les techniques modernes permettent de créer, sont aussi nombreuses que variées et la thérapeutique ne les a point négligées pour les opposer à la foule immense des agents pathogènes qui assaillent, surtout dans les régions tropicales, aussi bien l'homme que les animaux domestiques. La source inépuisable et sans cesse renouvelée de moyens de lutte qu'elles constituent laisse espérer que c'est peut-être parmi elles que l'on découvrira, dans un proche avenir, les armes les plus efficaces et les moins dangereuses pour réduire, à un minimum compatible avec la santé des hôtes, la faune redoutable des helminthes qui, chaque année, se rend responsable de la mort de millions d'êtres vivants. Dès la fin du siècle dernier, grâce aux travaux immortels d'ERLICH et sous l'impulsion de Maurice NICOLLE et de MESNIL, en France, les matières colorantes ont commencé, vers 1906, leur carrière thérapeutique. Elles ont été utilisées d'abord contre les hémospories (bleu de toluidine), puis contre les bactéries pathogènes. KRIEGLER, dès 1911, notait l'influence de leur basicité sur la valeur de leur pouvoir antiseptique, cependant que VISHNER, en 1925, prescrivait le violet de gentiane contre les septicémies et que YOUNG préconisait, en 1927, des solutions à 1 % du même corps pour traiter les streptococcies et les staphylococcies. De nombreux travaux effectués par ROFFO et RAMINEZ (1931), LASSEUR et SERRA (1932) FIORNIRI, M. GRAHAM (1933), PEIRIER, HASLÉ (1934), etc., confirment les propriétés anti-infectieuses des substances tinctoriales qui sont, en outre, journellement utilisées dans les laboratoires pour colorer et isoler les microbes. Les protozoaires et les bactéries s'étant montrés sensibles à l'action des matières colorantes, il paraissait indiqué de faire bénéficier la thérapeutique anthelminthique, restée si longtemps rudimentaire et empirique, de leurs propriétés toxiques. C'est à FAUST et à YAO-KÉ-FANG que revient le mérite d'avoir employé, pour la première fois, en 1926, une substance tinctoriale (violet de gentiane) contre une affection vermineuse. Depuis cette époque, de très nombreux travaux ont été publiés, presque exclusivement à l'étranger, sur la nocivité des matières colorantes à l'égard des divers groupes d'helminthes. Les recherches récentes d'HARWOOD, SWANSON et JERSTAD, en 1938, sur la thiodiphénylamine, et celles de WRIGHT BRADY et BOZICEVITCH qui ont conseillé, la même année, le violet de gentiane pour lutter contre l'oxyurose

humaine, ont donné une nouvelle impulsion à la chromothérapie anthelminthique.

Parmi les matières colorantes synthétiques qui jouissent de propriétés antivermineuses, il y a lieu de retenir surtout les dérivés du triphénylméthane et quelques thiazines aromatiques.

A. — Dérivés triphénylméthaniques.

Les dérivés triphénylméthaniques proviennent du triphénylméthane qui, lui-même, est apparenté au plus simple des hydrocarbures saturés de la série grasse : le méthane.

Le triphénylméthane s'obtient par la substitution de trois radicaux phényl (C^6H_5), à trois atomes d'hydrogène du méthane. En faisant varier dans la molécule du triphénylméthane, ainsi obtenue, la quantité et la composition des innombrables radicaux dont la chimie organique dispose, il est facile de prévoir les possibilités de création d'un très grand nombre de dérivés triphénylméthaniques. Les plus connus sont les violets (violet de gentiane, violet cristal, violet de méthyle), le bleu de méthyle (1), les verts (sulfate et chlorhydrate de vert malachite, vert brillant, vert de méthyle, vert lumière) et les fuschines (fuschine basique, fuschine acide, parafuschine, fuschine diamant). Tous ne possèdent point des propriétés anthelminthiques; certains d'entre eux en sont même dépourvus, comme le bleu de méthyle et le vert lumière. Leur composition chimique permet de prévoir, dans une certaine mesure, l'intensité de leur pouvoir anthelminthique. FAUST et CAROLL, en 1929, ont montré que ce sont surtout les dérivés tétra, penta et hexaméthylés qui sont les plus actifs et les moins toxiques. L'augmentation du pouvoir anthelminthique de leur molécule semble être sous la dépendance du nombre des fonctions amines ($-NH_2$), alors que la sulfonation le ferait disparaître. Ces dernières remarques, rapportées par R. DESCHIENS, en 1944, transposent les observations de KRIEGLER publiées, en 1911, sur les relations entre la structure chimique des colorants et leurs propriétés bactéricides.

Nous n'envisagerons, dans cette étude, que les dérivés triphénylméthaniques qui manifestent une activité parasiticide suffisante *in vitro* et *in vivo*, c'est-à-dire le violet de gentiane, le violet cristallisé, le vert malachite, le vert brillant et la fuschine basique.

1° Violet de gentiane.

Le violet de gentiane n'est pas un corps chimiquement pur, mais un mélange de plusieurs dérivés du triphénylméthane; son principal consti-

(1) Qu'il ne faut pas confondre avec le bleu de méthylène qui est une thiazine.

tuant est le chlorhydrate d'hexaméthyltri-amino-triphényl-carbinol ou chlorhydrate d'hexaméthylpararosaniline qui est associé aux chlorhydrates de pentaméthylrosaniline. C'est en cherchant à détruire les douves de Chine (*Clonorchis sinensis*), responsables de la distomose hépatique de l'homme et des carnivores, si fréquente en Extrême-Orient, que FAUST et YAO-KÉ-FANG ont introduit, en 1926, le violet de gentiane en thérapeutique anthelminthique. Ces auteurs ont établi avec leurs collaborateurs que la dose maxima de tolérance que l'on peut administrer, sous forme de pilule, aux carnivores, est de 0,035 gr. par kilogramme de poids vif. Dans les infestations légères, une seule dose peut suffire pour chasser des canaux biliaires la quasi-totalité des parasites, mais lorsque les trématodes sont nombreux et l'affection ancienne, il est indispensable de la répéter très fréquemment, parfois pendant plusieurs mois, sans cependant obtenir la disparition totale des œufs dans les fèces. Durant le traitement, le colorant n'agit pas seulement sur les vers, il provoque assez fréquemment un amaigrissement passager et des vomissements chez les hôtes. En administrant le violet de gentiane, par la voie buccale, FAUST et YAO-KÉ-FANG ont obtenu 27 % de guérisons et 64 % d'améliorations caractérisées par la disparition de 50 à 98 % des vers dans les voies biliaires; les injections endoveineuses du même colorant sont incapables d'amener la guérison et la réduction du nombre des parasites varie de 36 % à 61 %. Tous les résultats publiés depuis vingt ans par RYOJE (1928), ERHARDT (1932), KAWAI (1937), PLOTNIKOV (1940) tendent à confirmer l'inefficacité relative du violet de gentiane, employé seul, dans le traitement spécifique de la distomose hépatique de l'homme et des carnivores. C'est pourquoi ERHARDT a préconisé, en 1932, les sels organiques d'antimoine pour pallier les échecs du dérivé triphénylméthanique. Contre les cestodes, les résultats obtenus sont rares et n'offrent que peu d'intérêt. Au contraire, les travaux relatifs à la destruction des nématodes (*strongyloïdes*, *arguillules*, filaires, oxyures) par le violet de gentiane sont beaucoup plus nombreux. FROE, à Calcutta, en 1927, a signalé, pour la première fois, les possibilités de destruction des *Strongyloïdes* par action directe assez rapidement, en ayant soin d'ajouter que le violet de gentiane n'était pas plus larvicide *in vitro* que de nombreuses substances connues. FAUST et ses collaborateurs, de 1930 à 1932, à Panama, ont traité des noirs et des métis, pendant 7 à 10 jours, sans obtenir la guérison dans tous les cas. KOURI, SELLEK AZZI et ALMEIDA, en 1935, à la Havane, FREITAS, de TEIXERA et ALMEIDA, en 1936, ARREGA-GUZMAN, en 1937, et URBAIN et NOUVEL, en 1944, ont respectivement observé les effets vermicides du violet de gentiane sur *Strongyloïdes stercoralis*, chez l'homme, sur *Strongyloïdes oswaldoi* des oiseaux domestiques, sur *Strongyloïdes ratti* du surmulot et sur *Strongyloïdes stercoralis* chez des singes supérieurs. Certains de ces auteurs (ARREGA-GUZMAN, URBAIN et

NOUVEL) confirment que le violet de gentiane administré, même à des doses répétées, pendant plusieurs semaines, n'arrive pas à stériliser le tube digestif de tous les sujets traités et ARREGA-GUZMAN signale, en outre, que les rats peuvent être victimes d'une intoxication mortelle sans être déparasités. Les recherches de de LANGEN effectuées, en 1928, aux Indes néerlandaises sur le traitement de l'anguillulose intestinale de l'homme, ne sont pas non plus en faveur de la stérilisation de l'organisme, malgré l'obtention d'une amélioration clinique des malades. En traitant 50 cas de filariose compliquée avec des injections intraveineuses de violet de gentiane, ASHFORD et SNYDER ont observé, à Porto-Rico, en 1933, une diminution des microfilaires, l'espacement des crises et parfois des améliorations qui simulaient la guérison, mais pas de stérilisation définitive. Enfin, les essais de MILLER, Mc COY et BRADFORD effectués, en 1932, contre la trichinose expérimentale du lapin, sont demeurés constamment négatifs. Les travaux récents de WRIGHT, BRADY et BOZICEVITCH (1938) ont donné une impulsion nouvelle aux applications anthelminthiques du violet de gentiane. Ces auteurs ont, en effet, montré que son absorption prolongée à raison d'un grain (1) par jour, pendant 10 jours, permettait d'obtenir 90 % de guérisons dans le traitement de l'oxyurose humaine. Les recherches ultérieures de MILLER et ALLEN (1942), de GRANT, de MOST et de SISK (1943) montrent que les résultats obtenus sont inférieurs à ceux qui ont été annoncés par les savants américains. De plus, CRAM signale que 39 % des malades traités au violet de gentiane présentent des troubles gastro-intestinaux qui obligent à diminuer les doses ou à interrompre la cure et que la thérapeutique oxyuricide au violet de gentiane est contre-indiquée chez les personnes atteintes d'affections cardiaques, hépatiques, rénales, intestinales et dans le cas d'absorption récente d'alcool. En France, inspirés par les travaux étrangers, RACHET, BUSSON, GALMICHE et ROSAY conseillent, en 1943, de le prescrire en pilules, à raison de 5 milligrammes par jour et par kilogramme, administrées en trois cures de 8 à 10 jours séparées par deux repos de 6 à 8 jours. A ces doses qui correspondent à 30 centigrammes, par jour, pour un adulte de 60 kilogrammes, il est bon de surveiller le traitement, car il y a souvent des intolérances digestives. Les recherches effectuées sur les animaux domestiques sont rares. Cependant A. ROUX et M. ROUX ont obtenu, en suivant les indications que nous leur avons données, des résultats heureux dans le traitement de l'anévrysme vermineux des Equidés en utilisant, par la voie veineuse, 200 cc. d'une solution aqueuse à 1 % de violet de gentiane.

Les recherches effectuées *in vitro* par LIÈVRE (1934) et CHU (1938) sur les nématodes, par SIOE (1927), FAUST (1930) et ARREGA-GUZMAN (1937) sur les strongyloïdes, et celles de DESCHIENS (1944-1945) sur les

(1) Un grain = 0,065 g.

larves d'*Haemonchus contortus* et le *Rhabditis macrocerca*, confirment les résultats observés *in vivo*, avec cependant une discordance qui provient de ce qu'il est souvent difficile d'obtenir dans l'organisme de l'hôte une concentration suffisamment élevée sans provoquer des accidents d'intolérance. Il ressort des travaux que nous avons résumés que le violet de gentiane doit être utilisé à très faibles doses pendant plusieurs semaines pour n'obtenir qu'une déshelminthisation le plus souvent partielle. Aussi cette méthode d'intoxication progressive chronique des parasites est trop lente pour être appliquée utilement et économiquement au traitement de la plupart des helminthoses des animaux domestiques.

2° Violet cristal.

Le violet cristal, violet cristallisé ou chlorhydrate de l'hexaméthyl-triaminotriphénylméthane, est un corps chimiquement pur et non plus un mélange de plusieurs dérivés diversement méthylés comme le violet de gentiane, dont les effets anthelminthiques irréguliers dépendent des proportions de ses constituants. Le violet cristal a été utilisé pour la première fois, en 1929, par FAUST et CARROLL. En France, RACHET, BUSSON et LAURENT, en 1944, le préfèrent au violet de gentiane pour traiter l'oxyurose humaine et DESCHIENS constate que les deux violets présentent la même toxicité à l'égard des larves d'*Haemonchus contortus*, du *Rhabditis macrocerca* et des oxyures de la souris.

3° Vert brillant.

Le vert brillant ou sulfate de tétraéthyl-diaminotriphénylméthane a été préconisé, pour la première fois, en 1938, par UNDERWOOD, HARWOOD et SCHAFER contre plusieurs cestodes d'oiseaux, mais il est très toxique pour l'hôte et s'est montré inactif contre *Raillietina cestillus*. Pour DESCHIENS (1944), son pouvoir anthelminthique *in vitro* n'est pas plus élevé que celui du vert de méthyle, sauf à l'égard des larves d'*Haemonchus contortus*. Le picrate de vert brillant, moins soluble et aussi toxique, n'est pas plus efficace. Ces colorants provoquent une sécrétion anormale des glandes intestinales qui contribue à la défense des cestodes en protégeant leur scolex.

4° Vert malachite.

Le vert malachite, sulfate ou chlorhydrate de tétraméthyl-diaminotriphénylméthane, se différencie du précédent par le remplacement des radicaux éthyl (C^2H^5) par le même nombre de radicaux méthyl (CH^3). Il a fait l'objet, en 1936, d'une étude de WRIGH et de VAN VOL-

KENBERG qui l'ont administré, en capsules de gélatine, à des oiseaux infestés de *Raillietina* et d'*Ascaridia*. Sur 8 poulets traités, 5 ont succombé à une intoxication mortelle sans être déparasités. DESCHIENS considère, au contraire, que si le vert malachite est moins actif *in vitro* que le violet de gentiane et le violet cristal, il manifeste cependant une toxicité élevée et spécifique à l'égard des oxyures de la souris et de l'homme. Nous pouvons ajouter qu'en utilisant ce corps nous avons eu à déplorer plusieurs intoxications mortelles sans parvenir à éliminer tous les parasites du tube digestif des sujets traités.

5° Fuschine basique.

La fuschine basique est une base carbinolique encore appelée rosaniline. Dans le groupe des fuschines, c'est elle qui manifeste, au moins *in vitro*, d'après DESCHIENS, les propriétés anthelminthiques les plus élevées. La fuschine basique, qui est le chlorhydrate du tétraamino-triphénylméthane, a été récemment essayée, par R. DESCHIENS, dans le traitement de l'oxyurose humaine. 42 personnes auraient été débarrassées de leurs oxyures en absorbant, en trois cures de 10 jours, séparées par des repos de 6 à 8 jours, une dose quotidienne de 0,30 gr. à 0,60 gr. de fuschine basique. Les résultats obtenus, *in vivo*, par le même auteur sur les ascaris du chien et le *Dipylidium caninum* sont trop peu nombreux pour en tirer une conclusion précise, d'autant que d'autres nématodes et des cestodes (*Moniezia expansa*, *Andrya rhopalocephala*) ont résisté à une action prolongée de la même substance. Nous pouvons ajouter que, dans trois cas de strongylose gastro-intestinale du mouton, traités par des doses élevées, pendant trois jours consécutifs, nous avons eu à déplorer deux intoxications mortelles sans que nous ayons pu noter une réduction importante des œufs éliminés dans les fèces.

Les dérivés du triphénylméthane traversent plutôt difficilement la barrière intestinale et leur transformation en leuco-dérivés est assez rapide. Les modifications qu'ils subissent dans l'organisme sont encore peu connues. Absorbés *per os*, ils s'éliminent surtout avec les excréments qu'ils colorent intensément et, en plus faible partie, sous forme de composés sulfo-conjugués avec les urines qui prennent alors des teintes qui varient du rose saumon au rouge fuschia. Ce même phénomène s'observe lorsqu'ils sont administrés par la voie veineuse. L'ingestion des colorants à l'état particulier (pilules gluténisées, capsules) renforce l'effet anthelminthique, *in situ*, et diminue leur toxicité pour l'hôte. Les dérivés du triphénylméthane agissent par absorption sur les nématodes qui se nourrissent de chyme (ascaris, oxyures) et par osmose transcuticulaire sur les cestodes. Leur toxicité relativement élevée pour l'homme et les animaux domestiques interdit de les utiliser massivement pour obtenir une intoxication aiguë des parasites. Ils doivent être prescrits

à doses faibles (quelques milligrammes à 2 ou 3 centigrammes par kilogramme), répétées quotidiennement pendant plusieurs semaines. Le traitement type comprend 2 à 4 cures de 6 à 10 jours, coupées par 2 ou 3 repos de 6 à 8 jours, suivant les auteurs. Même dans ces conditions, qui visent à provoquer une intoxication progressive chronique des helminthes du tube digestif et des voies biliaires, la stérilisation est difficile à obtenir et il est assez fréquent de constater chez l'homme et chez les carnivores des troubles gastro-intestinaux qui obligent à diminuer les doses ou à suspendre le traitement. Enfin, certains d'entre eux (violet de gentiane, vert malachite, fuschine basique) peuvent intoxiquer mortellement les oiseaux, les ovins et les rats sans les déparasiter.

Les dérivés du triphénylméthane, qui exigent un traitement de longue durée (36 à 64 jours), donnent de meilleurs résultats chez les hôtes à tube digestif court (homme, porcins, carnivores), mais restent sans effet chez les herbivores dont le tractus intestinal est très développé.

En conclusion, les dérivés triphénylméthaniques connus, qui peuvent avoir des indications restreintes et discutables dans le traitement de quelques helminthoses de l'homme (oxyurose, strongyloïdose, anguillulose, distomose), ne présentent, tels qu'ils ont été prescrits jusqu'ici, aucun intérêt pour le traitement individuel des animaux domestiques et a fortiori pour leur déshelminthisation périodique et collective.

B. — Dérivés thiaziniques.

Les dérivés thiaziniques ou thiazines qui possèdent des propriétés anthelminthiques proviennent de la diphenylamine et renferment dans leur molécule un groupement intermédiaire amino-soufré hétérocyclique hexagonal dans lequel on retrouve le radical bivalent des mines ($= N - H$). Les corps qui ont cette structure ne sont pas des matières colorantes mais des chromogènes, sources de substances tinctoriales. Le chromogène des thiazines anthelminthiques ou dibenzoparathiazine ou thiodiphenylamine doit subir de légères modifications par oxydation pour qu'apparaisse dans sa molécule le groupement chromophore paraquinonique des quinones-imines que l'on retrouve dans tous les dérivés thiaziniques qui jouissent de la propriété colorante. La molécule qui possède la fonction quinone-imine n'a pas encore le pouvoir de teindre. Il lui faut subir encore diverses additions pour donner des sels solubles dans l'eau qui sont alors des colorants tels que le bleu de méthylène et le violet de Lauth.

En résumé, les thiazines aromatiques renferment toutes un groupement amino-soufré qui ne leur confère pas l'aptitude tinctoriale; aussi parmi les thiazines existe-t-il des chromogènes non-colorants qui renferment seulement le groupement $S = NH$ comme la dibenzoparathiazine et des matières colorantes qui sont caractérisées par le

groupement paraquinonique de la fonction quinone-imine. Ces dernières substances se divisent à leur tour en thiazines proprement dites et en thiazones qui renferment elles-mêmes les oxythiazones comme le thionol, dérivé oxydé de la thiodiphénylamine. Les thiazines et les thiazones donnent naissance à des leuco-dérivés, c'est-à-dire à des substances incolores mais qui, par oxydation, engendrent les matières colorées et colorantes originelles.

Les thiazines sont surtout connues pour leurs aptitudes tinctoriales à l'égard des bactéries (bleu de méthylène, thionine), pour leurs propriétés antiseptiques (bleu de méthylène, thiodiphénylamine), insecticides (thiodiphénylamine), antipaludiques et analgésiques (bleu de méthylène).

Si le bleu de méthylène a été utilisé il y a une quinzaine d'années contre les coccidies et les helminthes, il faut attendre le travail original d'HARWOOD, SWANSON et JERSTAD, publié aux États-Unis, en 1938, pour que les dérivés thiaziniques soient appliqués d'une façon rationnelle au traitement des affections vermineuses.

Nous ne retiendrons dans cet exposé que les substances dont les propriétés anthelminthiques ont fait l'objet d'études précises *in vivo* ou *in vitro*, c'est-à-dire la dibenzoparathiazine, la méthyldibenzoparathiazine, l'éthyldibenzoparathiazine, la chlorodibenzoparathiazine, la thionine, le bleu de méthylène et le thionol.

1° Dibenzoparathiazine.

La dibenzoparathiazine, sulfure de diphénylamine ou thiodiphénylamine, encore appelée phénothiazine, a été préparée pour la première fois en Allemagne, en 1883, par BERNTHSEN. Pendant cinquante ans, elle est restée sans application biologique. C'est seulement en 1935 que SMITH, MUNGER et SIEGLER ont révélé ses propriétés insecticides, confirmées par KNIPPLIG sur les larves de *Lyperosia irritans* et par BRUCE. Il faut attendre les résultats obtenus par HARWOOD, JERSTAD et SWANSON, en 1938, dans le traitement du parasitisme intestinal du porc (*Oesophagostomes* et *Ascaris*), pour que la thiodiphénylamine commence sa carrière anthelminthique. Son emploi s'est alors rapidement généralisé dans tous les pays d'élevage et plus spécialement aux États-Unis, au Canada, en Grande-Bretagne, en Afrique du Sud, en Australie et plus récemment en Allemagne, en Suisse et en France.

La thiodiphénylamine, bien que légèrement colorée, n'a pas d'aptitude tinctoriale. C'est une poudre jaune verdâtre, extrêmement légère, inodore, insipide lorsqu'elle est chimiquement pure; ses très fins cristaux sont pratiquement insolubles dans l'eau, mais ils se dissolvent dans les solvants gras. La thiodiphénylamine exposée à la lumière se transforme en dibenzoparathiazine qui est dépourvue de propriétés anthelminthiques.

La thiodiphénylamine absorbée par la voie buccale se retrouve en partie dans les excréments, mais aussi sous forme de leucothionol

et de thionol. Ces deux derniers corps sont décelables dans le sang, dans la bile et dans les urines (de EDS et THOMAS). C'est le thionol qui, par oxydation de son leucodérivé, le leucothionol, donne aux fèces et à l'urine des animaux traités à la thiodiphénylamine une coloration d'un rouge vineux très caractéristique. Sous les trois formes indiquées (thiodiphénylamine, leucothionol, thionol), l'élimination par les fèces commence vers la douzième heure et prend fin vers le quatrième jour après l'administration (LIPSEN et GORDON). A doses variables suivant les espèces animales elle est hémolytique et peut provoquer une anémie toxique.

Son activité anthelminthique a surtout été utilisée contre les Nématodes gastro-intestinaux des diverses espèces animales et de l'homme. HARWOOD, HABERMANN, ROBERTS et HURET, TAYLOR et SANDERSON, ERRINGTON et WASTERFIED, GRAHAME, MORGAN et SLOANE, KNOWLES et FRANKLIN, KNOWLES et BLOUNT (1940), TOYNTON, HATCHER, BRITTON, ERRINGTON, SCHMIDT, CHRISTIAN et SMOTHERMAN, FINCHER et GIBBONS, ROBERTS, PORTER (1941), TAYLOR, HOWELL et BRITTON, VIANELLO (1942), WETZEL et ELKSNITIS, VELU et TRAIN (1943), GUILHON et PRIOUZEAU, KRUPSKI et LEEMAN, FOSTER et HABERMAN, SWANSON (1944), GIBBONS (1945) reconnaissent unanimement la remarquable activité de la thiodiphénylamine contre les Strongyloïdés du gros intestin (*Strongylus* et *Trichonema*) des Équidés. Les doses élevées de 60 à 90 grammes pour un cheval de 500 kilogr. primitivement préconisées ont entraîné des accidents se traduisant par de l'abattement, de l'inappétence, de l'ictère, de l'hémoglobinurie, de l'anémie et parfois la mort. Les doses de 0,06 gr. à 0,08 gr. par kilogramme de poids vif (TAYLOR et SANDERSON) et celles de 0,06 gr. administrées aux chevaux de l'armée anglaise (KNOWLES et BLOUNT) n'ont provoqué aucun accident sérieux. Avec des doses encore plus faibles de 0,05 gr. par kilogramme de poids vif répétées deux jours de suite, que nous avons conseillées avec PRIOUZEAU, nous n'avons jamais eu à déplorer le moindre accident depuis deux ans. Chez les Équidés, la thiodiphénylamine est encore active à l'égard de divers Nématodes : *Habronema*, *Trichostrongylus axei* et *Parascaris equorum*; les Anoplocéphales (Cestodes) sont moins sensibles et les larves de gastérophiles (insectes) sont réfractaires même à des doses élevées.

SWANSON, PORTER et CONNELLY (1939), TAYLOR et SANDERSON (1940), PORTER, ROBERTS (1940), BRITTON, MULLER et CAMERON, GUILHON et PRIOUZEAU, JACQUET et QUARANTE, KRUPSKI et LEEMANN (1943), WHITTEN, CLARE et FILMER (1945) considèrent la thiodiphénylamine comme l'anthelminthique le plus polyvalent et le moins toxique à opposer aux parasites gastro-intestinaux des Bovidés. Leur sensibilité n'est cependant pas identique, les uns comme *Haemonchus contortus*,

Oesophagostomum radiatum, sont facilement éliminés, alors que certains Trichostrongylidés (*Nematodirus*, *Ostertagia*), les Bunostomes, les Strongyloïdes et les Trichures sont plus résistants. Les doses recommandées sont variables suivant les auteurs, mais il semble que celles que nous avons préconisées avec PRIOUZEAU (5 grammes par 100 kilogr. de poids vif, 2 ou 3 jours de suite) soient suffisantes dans les infestations légères, alors que dans les cas de parasitisme massif et notamment dans l'oesophagostomose nodulaire, jusque-là rebelle à toute thérapeutique, il est préférable de les quadrupler.

Chez les ovins et les caprins, HABERMANN, HARWOOD et HUNT, GORDON, ROBERTS, GORDON et WHITTEN, SWALES (1939), TAYLOR et SANDERSON (1940), KANZAL, PETERS et LEIPER (1941), SCHMID (1942), WILLIAM et BAKER, BRITTON, MILLER et CAMERON, KRUPSKI et LEEMANN (1943), ROSENBERGER (1944), GUILHON et POUGET (1945) ont montré que la thiodiphénylamine ne pouvait remplacer utilement les traitements prescrits jusqu'à nos jours contre la strongylose gastro-intestinale des petits ruminants. Les doses à prescrire ne doivent pas descendre au-dessous de 0,30 gr. par kilogramme de poids vif pendant trois jours consécutifs. Les Strongyloïdes et les Trichures résistent à des doses de 0,60 gr. et les auteurs ne sont pas d'accord sur la sensibilité du principal agent du téniasis du mouton (*Moniezia expansa*). Pour les uns (KRUPSKI et LEEMANN) il peut être efficacement combattu par la thiodiphénylamine, pour d'autres (HARWOOD et collaborateurs, SCHMID et ELLIOTT, PETERS et LEINER) elle est inefficace même à doses élevées. Pour lutter contre le parasitisme gastro-intestinal des ovins et des caprins, on peut l'administrer en suspension aqueuse, comme les préparations arsénicales et cuivriques beaucoup plus toxiques. Des travaux récents tendent à prouver qu'elle peut être laissée à la libre disposition des animaux dans les parcours pendant 11 mois (BRITTON, MILLER et CAMERON, 1943) et même pendant 19 mois (THORP, HENNING et SHIGLEY, 1944) sans inconvénients. L'absorption aux pâturages de thiodiphénylamine mélangée au sel marin (A.-R. MAGTIN, 1944) ou sous forme de bloc à lécher de composition variable :

| | | | |
|--------------------------|------------|-----------------------------|----------|
| Thiodiphénylamine | 1 partie | Thiodiphénylamine pulvé- | |
| Chlorure de sodium | 14 parties | risée | 1 livre |
| Chaux éteinte..... | 6 parties | Sel granulé..... | 9 livres |
| (ZOTTNER) | | (THORP, HENNING et SHIGLEY) | |

devrait, en diminuant l'intervention de la main-d'œuvre, rendre les plus grands services pour traiter, et mieux encore pour préserver les ovins et les caprins de surinfestations parasitaires si fréquentes dans les élevages coloniaux.

Les porcs peuvent aussi bénéficier d'un traitement à la thiodiphénylamine mélangée à leurs aliments. HARWOOD, JERSTAD et SWANSON (1938), SWANSON et CONNELLEY, SWALES (1939), ROBERTS (1941), BRITTON, COLLIER, ALLEN et SWALES (1943) ont montré qu'à des doses variant de 0,40 gr. à 1 gramme par kilogramme on élimine les Œsophagostomes, les Ascaris et les vers stomacaux. Les constatations de BRITTON et celles que nous avons pu faire montrent que chez les porcelets on peut utiliser avec succès des doses plus faibles et qu'il est préférable de ne pas dépasser 0,40 gr. par kilogramme de poids pour éviter des accidents.

Nous avons montré que chez le lapin l'oxyurose pouvait être efficacement combattue en administrant trois jours de suite 0,05 gr. de thiodiphénylamine par kilogramme de poids vif. Aux doses de 0,10 gr., pendant cinq jours consécutifs, DESCHIENS (1945) n'a pas constaté d'accidents.

Chez les chiots, à la dose de 0,50 gr. et même de 0,25 gr. pendant cinq jours consécutifs, nous avons pu traiter efficacement plusieurs cas d'ascaridiose.

Mac CULLOCH et NICHOLSON (1940), SCHMID (1942), KRUPSKI et LEEMANN (1943), et GUILHON (1945) ont obtenu d'excellents résultats dans le traitement du parasitisme intestinal des oiseaux. Il est indispensable de prescrire des doses élevées de 0,50 gr. par kilogramme, pendant au moins trois jours consécutifs, pour obtenir une éradication totale des Nématodes et parfois des Cestodes (*Davainea proglottina*) comme nous l'avons constaté dans un élevage, avec STEGHENS.

L'administration de thiodiphénylamine à un gorille a permis à VERVEZ de conclure que cette substance était très active contre les Œsophagostomes et les oxyures, mais qu'elle n'a aucun effet sur les Ancylostomes. Enfin de EDS et ses collaborateurs ont observé une réduction, d'environ 75 %, des larves de *Trichinella spiralis* chez des rats et des porcs traités à la thiodiphénylamine.

Un autre aspect de l'activité de cette substance ne manque pas d'intérêt. La thiodiphénylamine, en effet, agit non seulement sur les vers adultes, mais aussi sur les œufs et sur les larves qui sont éliminés à l'extérieur avec les fèces (TAYLOR et SANDERSON, SHORB et HABERMAN (1940), HABERMAN et SHORB (1942), FOSTER et HABERMAN (1944), GIBSONS (1945). Administrée à petites doses répétées, elle peut aussi diminuer considérablement l'infestation des pâturages et contribuer, de cette façon, à la prophylaxie des helminthoses.

Les bons résultats obtenus dans le traitement des nématodoses des animaux ont incité MANSON-BAHR à l'employer chez l'homme, en 1940, contre les oxyures à des doses d'un gramme, pendant 7 jours, chez les enfants au-dessous de 4 ans et de 8 grammes, pendant 5 jours, chez les adultes. Malgré les quantités élevées

de thiodiphénylamine administrée, l'auteur n'a pas constaté d'accidents et se montre très satisfait des résultats obtenus. Si tous les auteurs (HUBLE, KUITMAN, ECHBAUM (1941), MILLER et ALLEN, HUMPHREYS, JOHNSTONE (1942), BERCOVITCH, PAGE et DE BEER, MOST, SISK (1943), GUILHON, DESCHIENS (1945), FONCIN (1946), qui ont utilisé cette substance, sont unanimes à reconnaître sa grande efficacité, il en est cependant quelques-uns qui la considèrent comme dangereuse (HUBLE, MILLER et ALLEN, JOHNSTONE, BERCOVITCH, et DE BEER, GRANT et DESCHIENS). La lecture des travaux des auteurs étrangers montre que ces derniers, en suivant les indications de MANSON-BAHR, ont utilisé des doses beaucoup trop élevées qui parfois ont entraîné des accidents (8 intoxications dont une mortelle sur 220 personnes traitées en 1943). Aux doses de cinq centigrammes par kilogramme de corps, pendant trois jours consécutifs, le matin à jeun, nous n'avons jamais eu d'accidents et constamment d'excellents résultats depuis trois ans. Ce traitement est supérieur et plus expéditif que tous ceux qui ont été préconisés jusqu'ici, y compris les cures au violet de gentiane qui s'étendent sur une période de 36 à 64 jours avec seulement 80 % de résultats positifs. Chez l'homme il semble, d'après les travaux d'ELLIOTT, que l'on puisse également provoquer l'élimination, au moins en partie, des Ancylostomes, des Strongyloïdes, des Ascaris, des Trichures et même dans certains cas du *Taenia saginata*, du *Chilomastix mesnili* et des amibes. Ces résultats n'ont pas été confirmés par MANSON-BAHR. Par contre ELLIOTT, en 1942, a obtenu d'excellents résultats dans le traitement de la Draconculose due à la Filiaire de Médine (*Dracunculus medinensis*) si fréquente dans plusieurs de nos colonies africaines. Cet auteur conseille d'injecter dans les muscles, le plus près possible du ver, en deux ou trois endroits, une fois par semaine, pendant un mois, 2 grammes de thiodiphénylamine en suspension dans l'huile d'olive chaude (1 gramme pour 20 cc.). Sur vingt-trois noirs ainsi traités, il n'eut à déplorer aucune rechute.

Les autres thiazines aromatiques anthelminthiques dérivent de la dibenzoparathiazine, leur chromogène, par des modifications portant soit sur le radical imine (type I), soit sur les atomes d'hydrogène liés aux molécules de carbone des noyaux benzéniques (type II), soit, enfin, par un changement de structure interne qui fait apparaître le noyau paraquinonique des quinones-imines (type III). Les dérivés thiaziniques du type III renferment la thionine dont le chlorhydrate est le violet de Lauth, la tétraméthylthionine dont le chlorhydrate est connu sous le nom de bleu de méthylène, et le thionol.

2° Bleu de méthylène.

Le bleu de méthylène ou chlorhydrate de tétraméthyldiaminodibenzoparathiazine qui renferme le noyau paraquinonique, est une matière colorante d'un bleu intense qui, par oxydation, donne naissance à un leucodérivé, incolore, le blanc de méthylène.

Les propriétés anthelminthiques du bleu de méthylène ont été observées, *in vivo*, il y a une quinzaine d'années, par SCHMALTZ qui le recommande chez le poulain à la dose quotidienne de 4 grammes répétée pendant trois à cinq jours. SILBERMANN a observé, en 1943, que le bleu de méthylène provoque une destruc-

tion rapide des hématies chez la souris à la dose de 10 centigrammes par kilogramme, alors que la thiodiphénylamine n'exerce la même action qu'à des doses cinq fois plus élevées. DESCHIENS confirme, en 1945, la sensibilité de la souris au bleu de méthylène et constate qu'en solution à 0,5 % il tue les *Rhabditis macrocerca* en moins de vingt-quatre heures et qu'à la dose de 0,10 gramme par kilogramme, répétée pendant huit jours, il est inefficace contre les oxyures de la souris.

3° Violet de Lauth.

Le violet de Lauth ou chlorhydrate de diaminodibenzoparathiazine est une belle matière colorante violette qui n'a pas encore été utilisée en thérapeutique anthelminthique. Elle provoque chez la souris une anémie toxique aux mêmes doses que le bleu de méthylène (SILBERMANN, 1943).

Son action l'éthale, *in vitro*, à la concentration de 2 ‰, ne se manifeste qu'en soixante et onze heures sur *Rhabditis macrocerca* ; *in vivo* elle est faiblement efficace contre les oxyures de la souris à la dose de 0,10 gramme par kilogramme répétée pendant huit jours, qui représente une tolérance maximum pour cet animal (DESCHIENS (1945).

4° Thionol I.

Le thionol est une oxythiazone violet pourpre qui dérive de la dibenziparathiazine par oxydation. Il prend naissance dans l'organisme de l'homme ou des animaux qui sont traités à la thiodiphénylamine et de EDS et THOMAS, en 1941, ont émis l'hypothèse que l'action anthelminthique de cette dernière substance s'exercerait grâce au thionol. Ces auteurs ont, en effet, observé qu'*in vitro* l'*Ascaris* du porc est peu sensible à la thiodiphénylamine, mais qu'en présence d'une concentration suffisante de thionol ce Nématode est d'abord stimulé, puis déprimé, surtout en présence de bile. Dans des expériences encore inédites effectuées, *in vivo*, sur *Ascaridia columbae* nous avons pu nous convaincre de l'inexactitude de cette hypothèse. Le thionol administré à des pigeons atteints d'ascaridiose, à des doses même supérieures à celles qui nous ont donné d'excellents résultats avec la thiodiphénylamine, s'est montré inefficace. Des essais effectués, *in vitro*, par DESCHIENS en 1945, montrent que si le thionol en solution aqueuse à 2 ‰ manifeste une action sur un Nématode des excréments du lapin (*Rhabditis macrocerca*), en moins de 24 heures, il s'avère incapable de tuer les oxyures de la souris à doses de 0,05 gr. à 0,10 gr. par kilogramme répétées pendant 8 jours consécutifs. Les autres dérivés méthylé, éthylé et tétrachloré de la thiodiphénylamine manifestent, *in vitro*, d'après DESCHIENS (1945), une toxicité identique à celle du bleu de méthylène et du thionol à l'égard du *Rhabditis macrocerca*. Les recherches que nous avons effectuées, *in vivo*, sur de nouveaux dérivés thiaziniques, depuis deux

ans, tendent à montrer que la méthylidilbenzoparathiazine pourrait recevoir des applications intéressantes eu égard à sa toxicité relativement faible et à ses propriétés anthelminthiques certaines, mais cependant inférieures à celles dont jouit la thiodiphénylamine à l'égard de plusieurs Nématodes parasites.

On ne connaît pas encore d'une façon précise comment agissent les dérivés thiaziniques. Ce que l'on sait de la transformation de la dibenzoparathiazine en leucothionol, puis en thionol et de l'inefficacité, *in vivo*, de cette dernière substance laisse supposer que le pouvoir anthelminthique des thiazines dépend de la formation, en quantités plus ou moins importantes, de dérivés sulfo et glycorono-conjugués dont il serait intéressant de connaître les propriétés parasitocides. Il est vraisemblable d'admettre pour la dibenzoparathiazine non modifiée sa double intervention par contact sur de nombreux Nématodes et par ingestion sur ceux qui se nourrissent de chyme (*Ascaris*, Oxyures, certains *Trichostrongylidés*). Ses dérivés, hormis le thionol, que l'on croyait être l'agent actif (de EDS et THOMAS) interviennent aussi vraisemblablement par contact surtout sur les vers ronds du gros intestin (*Oesophagostomes*, *Trichomènes*) et par ingestion plus particulièrement sur les Nématodes hématophages (*Strongylus*, *Haemoncus*, larves d'*Oesophagostomes*, de *Trichomènes* et de *Strongles*, *Filaires sanguicoles*). A l'encontre des dérivés triphénylméthaniques, la thiodiphénylamine provoque une intoxication aiguë qui entraîne une expulsion rapide des parasites; elle donne de meilleurs résultats chez les organismes à grande capacité digestive comme les herbivores, que chez les hôtes à tractus intestinal bref comme les carnivores.

Dans les régions tropicales, où les helminthoses sont nombreuses et variées et souvent graves, l'emploi de la thiodiphénylamine nous semble devoir rendre beaucoup plus de services qu'on en peut attendre de l'emploi des dérivés triphénylméthaniques.

En conclusion, parmi toutes les matières colorantes que nous avons étudiées, la dibenzoparathiazine ou thiodiphénylamine peut être considérée, à l'heure actuelle, eu égard à sa faible toxicité, sa grande maniabilité et sa polyvalence, comme la meilleure substance anthelminthique à prescrire, aux doses que nous avons indiquées, contre l'oxyurose humaine et contre la plupart des affections vermineuses, à Nématodes, des animaux domestiques.