

Étude de l'activité anthelminthique et de la toxicité de quelques composés organiques de l'étain

III. Oxyde d'étain diphényle

par M. GRABER et G. GRAS

RÉSUMÉ

Un troisième composé organique de l'étain, l'oxyde d'étain diphényle (C_6H_5)₂SnO, poudre blanche amorphe, insoluble dans l'eau et tous les solvants, a été expérimenté au Laboratoire de Farcha (Tchad), sur les Cestodes et Nématodes du poulet.

Les essais effectués à différentes époques de l'année, montrent un pouvoir anthelminthique et cestodifuge de l'oxyde d'étain diphényle bien inférieur au maléate d'étain dibutyle et à peu près de même valeur que le dilaurate d'étain dibutyle.

A 80 mg/kg, les formes adultes de *Raillietina tetragona* et *R. echinobothrida* sont éliminées en totalité.

R. cesticillus est détruit à partir de 80 mg par tête. L'efficacité sur *Hymenolepis carioca*, à 100 mg par tête, est de 90 p. 100.

La dose recommandée se situe autour de 100 mg par tête, pour des poulets d'un poids variant entre 420 et 920 g.

L'oxyde d'étain diphényle, quelle que soit la dose, est par contre totalement inactif sur les *Strongyloides* sp., *Subulura brumpti*, *Acuaria spiralis* et *Ascaridia styphlocerca*.

L'oxyde d'étain diphényle, administré en capsules de gélatine, après une diète de 18 à 20 heures, élimine, dans 80 p. 100 des cas, les cestodes de l'intestin en 24 heures. L'augmentation de poids, après le traitement, se situe autour de 100 p. 100.

La toxicité du produit est semblable à celles du dilaurate et du maléate d'étain dibutyle. A la dose thérapeutique, le pourcentage de mortalité est de 1,6 p. 100. Il varie, aux doses supérieures, selon l'état des animaux.

A 100 mg/kg les plus fortes concentrations du produit se trouvent dans le foie. La consommation des animaux traités peut être faite 10 jours après le traitement.

Le troisième composé organique de l'étain expérimenté à Farcha sur les Cestodes et Nématodes du poulet est l'oxyde d'étain diphényle que pour simplifier nous nommerons O. E. D.

Ce composé, comme les précédents, appartient au groupe de formule générale $R_2 Sn X_2$ (R représente un radical Alkyl ou Aryl et X un reste anionique). On sait que c'est dans ce groupe que l'on trouve le plus haut degré d'activité, soit comme anthelminthique (KERR 1952, KERR

et WALDE 1956, GRAS 1956, EDGAR et TEER 1957), soit sur les protozoaires intestinaux (Mc GUIRE et MOREHOUSE 1960).

Nous avons entrepris des essais avec l'O. E. D pour deux raisons principales :

— Les oxydes d'étain dialkyl et diaryl sont des composés beaucoup moins solubles que les halogénures et les sels correspondants. Aussi, il est possible que cette diminution de solubilité se traduise par une baisse correspondante de

la résorption intestinale et par conséquent de la toxicité.

— Si on met à part les composés organiques de l'étain qui servent de stabilisants pour les matières plastiques, comme les sels de dibutyl étain, et qui, à ce titre, sont fabriqués sur une grande échelle, ces dérivés sont d'un prix relativement élevé ce qui limite considérablement leur utilisation comme anthelminthique.

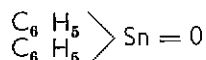
Les vastes applications de l'acétate d'étain triphényle (BAUMANN 1957, 1958, HARTEL 1958) comme antifongique ont amené plusieurs sociétés chimiques à fabriquer ce produit à un tonnage élevé. Or, le point de départ de la synthèse de l'acétate d'étain triphényle est l'étain tétraphényle, composé qui est également à la base de la synthèse de l'oxyde d'étain diphenyle.

Dans ces conditions, on pourrait envisager l'O. E. D. comme un sous-produit de fabrication de l'acétate d'étain triphényle ce qui permettrait certainement d'abaisser son prix de revient. Cet aspect économique de la question serait d'un grand intérêt dans le cas d'une éventuelle application comme anthelminthique.

I. — OXYDE D'ÉTAIN DIPHÉNYLE

Caractéristiques et propriétés physico-chimiques.

La formule de ce corps est la suivante :



Le poids moléculaire est de 288,62.

L'oxyde d'étain diphenyle est une poudre blanche amorphe, insoluble dans l'eau et dans tous les solvants. Le produit que nous avons utilisé * a été lavé plusieurs fois à l'alcool afin d'éliminer toutes traces d'hydroxyde d'étain triphényle, composé qui peut se former pendant la préparation de l'O. E. D. L'étain a été dosé par la méthode Kocheshkov (1928).

Nous avons trouvé une teneur de 41,08 pour une teneur théorique de 41,91.

(*) L'oxyde d'étain diphenyle a été préparé à l'Institut de chimie organique T. N. O. à Utrecht par le Dr Van der Kerk et le Dr Luijten à qui nous adressons nos vifs remerciements.

II. — MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. — Le matériel

179 poulets (dont 50 témoins) originaires de Fort-Lamy et de Fianga (Mayo-Kebbi) ont servi à l'expérience. 144 d'entre eux, soit 80 p. 100, hébergeaient divers parasites, essentiellement des Cestodes et des Nématodes, appartenant aux espèces suivantes :

Cestodes.

<i>Choanotaenia infundibulum</i>	19
<i>Raillietina tetragona</i>	93
<i>Raillietina cesticillus</i>	11
<i>Raillietina echinobothrida</i>	13
<i>Hymenolepis carioca</i>	19
<i>Cotugnia digonapora</i>	1

Nématodes.

<i>Ascaridia styphlocerca</i>	16
<i>Subulura brumpti</i>	35
<i>Acuaria spiralis</i>	26

Dans 43,7 p. 100 des cas, Cestodes et Nématodes se trouvaient associés par 2, par 3, par 4 ou par 5.

1° Associations à deux éléments : 45, soit 71,6 p. 100.

<i>Raillietina tetragona</i> + <i>Acuaria spiralis</i>	15
<i>Raillietina tetragona</i> + <i>Raillietina cesticillus</i> ..	2
<i>Raillietina tetragona</i> + <i>Ascaridia styphlocerca</i> ..	1
<i>Raillietina tetragona</i> + <i>Choanotaenia infundibulum</i>	3
<i>Raillietina tetragona</i> + <i>Subulura brumpti</i>	6
<i>Raillietina echinobothrida</i> + <i>Subulura brumpti</i> ..	3
<i>Raillietina echinobothrida</i> + <i>Raillietina tetragona</i>	3
<i>Raillietina tetragona</i> + <i>Hymenolepis carioca</i> ..	3
<i>Raillietina echinobothrida</i> + <i>Ascaridia styphlocerca</i>	1
<i>Choanotaenia infundibulum</i> + <i>Ascaridia styphlocerca</i>	1
<i>Choanotaenia infundibulum</i> + <i>Strongyloides Sp</i>	2
<i>Choanotaenia infundibulum</i> + <i>Acuaria spiralis</i>	1
<i>Raillietina cesticillus</i> + <i>Subulura brumpti</i>	1
<i>Hymenolepis carioca</i> + <i>Acuaria spiralis</i>	1

Ascaridia styphlocerca + *Acuaria brumpti*... 2

2^o Associations à trois éléments : 12 soit 19 p. 100.

Raillietina tetragona + *Hymenolepis carioca* + *Subulura brumpti*..... 1

Raillietina tetragona + *Raillietina cesticillus* + *Acuaria spiralis* 1

Raillietina tetragona + *Raillietina echinobothrida* + *Strongyloïdes Sp* 1

Raillietina tetragona + *Subulura brumpti* + *Strongyloïdes Sp* 1

Raillietina tetragona + *Raillietina cesticillus* + *Hymenolepis carioca*..... 1

Raillietina tetragona + *Choanotaenia infundibulum* + *Acuaria spiralis*..... 2

Raillietina tetragona + *Raillietina cesticillus* + *Subulura brumpti* 1

Raillietina tetragona + *Hymenolepis carioca* + *Ascaridia styphlocerca* 1

Choanotaenia infundibulum + *Hymenolepis carioca* + *Subulura brumpti*..... 1

Choanotaenia infundibulum + *Raillietina echinobothrida* + *Ascaridia* 1

Raillietina echinobothrida + *Raillietina cesticillus* + *Ascaridia styphlocerca*..... 1

3^o Associations à quatre éléments : 5 soit 7,8 p. 100.

R. tetragona + *Choan. infundibulum* + *Hymenolepis carioca* + *R. cesticillus*..... 1

R. tetragona + *R. cesticillus* + *Ascaridia styphlocerca* + *Strongyloïdes Sp*..... 1

R. tetragona + *Choan. infundibulum* + *Hym. carioca* + *Subulura brumpti*..... 2

R. tetragona + *Choan. infundibulum* + *Asc. styphlocerca* + *Acuaria spiralis*..... 1

4^o Associations à cinq éléments : 1 soit 1,5 p. 100.

R. tet. + *R. cest.* + *Hym. carioca* + *Ascaridia styphlocerca* + *Subulura brumpti* 1

Comme dans les expériences précédentes et pour serrer la réalité de plus près, le choix s'est porté sur de jeunes poulets pris dans les élevages locaux, en général médiocres et en dehors des règles admises actuellement dans ce genre de spéculation.

B. — L'époque

Les essais ont débuté en mai-juin-juillet 1960, ils ont été poursuivis en mars-septembre 1961 et terminés de janvier à octobre 1962.

De cette façon, il est possible d'apprécier la valeur de l'anthelminthique en période favorable, lorsque les conditions d'entretien des animaux sont bonnes (d'août à février) et en période défavorable (de mars à juillet), au cours de laquelle les poulets sont moins bien alimentés et, théoriquement, plus sensibles à l'action du médicament.

C. — La technique

Quant à la technique employée, elle ne diffère pas notablement de celle qui a été mise au point et décrite lors des essais précédents (GRABER et GRAS 1960-1964).

III. — LES RÉSULTATS

A. — Action sur les Cestodes

1^o Formes adultes

(voir tableaux nos I et II)

2^o Formes immatures.

(voir tableaux nos III et IV)

3^o Discussion.

Comme lors des essais avec le maléate d'étain dibutyle, il a été utilisé 50 poulets témoins, de manière à établir à une époque déterminée, une comparaison aussi précise que possible entre ce qui a été évacué après traitement, ce qui reste à l'autopsie et le parasitisme des témoins, les animaux étant originaires dans les trois cas de la même zone géographique.

Le pouvoir anthelminthique de l'O. E. D. s'avère intéressant : (tableau n° V)

a) A partir de 80 mg/kg, les formes adultes de *Raillietina tetragona* et de *Raillietina echinobothrida* sont éliminées en totalité. Par contre, quelques formes immatures de *Raillietina tetragona* persistent à 80 et 100 mg par tête : elles sont peu nombreuses (la moitié moins que chez les témoins) et ne touchent que 10 p. 100 des poulets traités dans le premier cas et 6,5 p. 100 dans le second.

TABLEAU N° I

Oxyde d'extrait diphénylé - Cestodes adultes - Doses uniques - Diète de 20 heures

Doses	Nombre d'animaux	Poids des animaux (en g)	Parasites en cause	Nombre d'animaux déparasités	Scoler	Efficacité	Epoque des traitements
a.) mg/kg							
80	6	730-700-760-880-740-740	Raillietina tetragona	6 sur 6	0	100 p.cent	Juin-Juillet 1960 Janvier 1962
	2	760-730	Raillietina echinobothrida	2 sur 2	0	100 p.cent	ditto
100	5	625-575-870-600-530	Raillietina tetragona	5 sur 5	0	100 p.cent	Mai-Juin 1960
	1	580	Cotugnia digonopora	1 sur 1	0	100 p.cent	
	2	625-530	Hymenolepis carioca	2 sur 2	0	100 p.cent	
150	2	760-750	Raillietina tetragona	2 sur 2	0	100 p.cent	Juin 1960
200	1	640	Raillietina tetragona	1 sur 1	0	100 p.cent	Janvier 1962
300	3	660-640-540	Raillietina tetragona	3 sur 3	0	100 p.cent	ditto
400	2	600-660	Raillietina tetragona	2 sur 2	0	100 p.cent	ditto
500	3	1000-680-680-	Raillietina tetragona	3 sur 3	0	100 p.cent	Juin 1960
	1	680	Raillietina cesticillus	1 sur 1	0	100 p.cent	Janvier 1962
700	1	580	Raillietina tetragona	1 sur 1	0	100 p.cent	Juillet 1960
	1	590	Hymenolepis carioca	1 sur 1	0	100 p.cent	Avril 1962
b.) mg par tête							
80	2	1000-840	Chenotaenia infundibulum	1 sur 2	petit nombre	90 p.cent	Avril 1962
	4	900-900-800-780	Raillietina tetragona	4 sur 4	0	100 p.cent	Mars 1962
	1	800	Raillietina cesticillus	1 sur 1	0	100 p.cent	ditto
100	5	600-1020-500-540-760	Chenotaenia infundibulum	5 sur 5	0	100 p.cent	Juillet 1960
	26	700-700-700-1280-550	Raillietina tetragona	26 sur 26	0	100 p.cent	Avril 1961
		560-890-720-420-480					Septembre 1961
		780-680-740-500-600					Février 1962
		620-740-1040-660-640					Octobre 1962
		520-1020-500-1000-640-760					
	7	750-600-460-640-590-640-600	Raillietina echinobothrida	7 sur 7	0	100 p.cent	
	2	800-500	Raillietina cesticillus	2 sur 2	0	100 p.cent	
	2	600-500	Hymenolepis carioca	1 sur 2	0	90 p.cent	

TABLEAU N° II

Témoins - Cestodes adultes - Poids en grammes (moyenne)

Epoques	<i>R.tetragona</i>	<i>R.echinobothrida</i>	<i>R.cesticillus</i>	<i>Choanotaenia infundibulum</i>	<i>Hymenolepis carioca</i>
Juin 1960 (3 témoins) Parasités Poids	1 2 g	1 0,7 g	2 0,9 g		
Juillet 1960 (3 témoins) Parasités Poids	1 2 g	2 2 g			
Avril 1961 (5 témoins) Parasités Poids	3 1,5 g		1 3,5 g		3 0,1 g
Septembre 1961 (4 témoins) Parasités Poids	3 0,8 g			1 0,1 g	
Janvier 1962 (21 témoins) Parasités Poids	16 1,4 g	1 0,4 g			
Mars 1962 (5 témoins) Parasités Poids	2 0,5 g			2 0,2 g	4 0,2 g
Avril 1962 (4 témoins) Parasités Poids	3 3,2 g		1 0,1 g		1 0,3 g
Octobre 1962 (5 témoins) Parasités Poids	5 0,2 g			3 0,2 g	4 0,2 g

b) *Raillietina cesticillus* est détruit à partir de 80 mg par tête.

c) Quelques *Choanotaenia infundibulum* demeurent visibles à 80 mg par tête. La dose de 100 mg par tête semble la plus efficace contre ce parasite.

d) L'action de l'O. E. D. est moins nette sur *Hymenolepis carioca* : à 100 mg par tête, l'efficacité est de 90 p. 100 et quelques scolex peuvent être encore mis en évidence à l'examen, entre lame et lamelle, du produit de raclage de l'intestin.

L'O. E. D. se montre donc, du point de vue pouvoir anthelminthique et cestodifuge, bien inférieur au maléate d'étain dibutyle. Il est à peu près de la même valeur que le dilaurate d'étain dibutyle (GRAS, GRABER et VIDAL, 1962) ; (GRABER et GRAS, 1962) (tableau n° VI).

La dose recommandée se situerait autour de 100 mg par tête pour des poulets dont le poids varie entre 420 et 920 g.

Si l'on recherche ce qui a été fait ailleurs à ce sujet, seuls KERR et WALDE (1956) ont expérimenté l'O. E. D. sur des poulets artificiellement infestés par *Raillietina cesticillus*.

TABLEAU N° III

Cestodes immatures - Oxyde d'étain diphényle - Doses uniques - Diète de 20 heures.

Doses	Nombre d'animaux	Parasites en cause	Présence ou absence de formes immatures	Nombre moyen.	Epoque des traitements
a.)mg/kg					
80	11	Absence totale de formes immatures de tous les Cestodes présents au Tchad.			Juin-Juillet 1960 Janvier 1962
100	10	"			Mai-Juin 1960
150	3	"			Juin 1960
200	8	"			Janvier 1962
300	8	"			Janvier 1962
400	5	"			Janvier 1962
500	7	"			Juin 1960- Janvier 1962
700	6	"			Juillet 1960-Avril 1962
b.)mg par tête					
80	10	<i>Raillietina tetragona</i>	2 sur 10	1	Mars-Avril 1962
	10	<i>Choanotaenia infundibulum</i>	1 sur 10	1	
100	61	<i>Raillietina tetragona</i>	4 sur 61	1	Juillet 1960 Avril-Septembre 1961 Mars-Octobre 1962

Les auteurs estiment qu'un taux de 80 p. 100. d'efficacité constitue un bon critère de la valeur anthelminthique du médicament proposé. En ce qui concerne l'O. E. D., ce pourcentage est atteint quand on administre 100 mg/kg en capsule et de 100 à 150 mg/kg dans la nourriture. Ces chiffres correspondent à peu près à ceux qui ont été obtenus à Farcha.

B. — Action sur les Nématodes

voir tableaux n° VI et VII

L'oxyde d'étain diphényle, quelle que soit la dose utilisée est totalement inactif sur les *Strongyloides Sp*, *Subulura brumpti*, *Acuaria spiralis* et *Ascaridia styplocerca*.

KERR et WALDE (1956), sur *Ascaridia galli*, donnent un pourcentage d'efficacité de 60 p. 100 quand l'O. E. D. est distribué dans la nourriture à la dose de 51-75 mg et un pourcentage bien inférieur qui n'est pas précisé, lorsque l'O. E. D. est administré en capsule.

Dans un pays comme le Tchad, où l'on a affaire très souvent à des associations parasitaires diverses par Nématodes et Cestodes principalement, la monovalence de l'O. E. D. est un inconvénient majeur : elle oblige, lors du traitement avec ce médicament d'un effectif polyparasité, à effectuer :

Soit une intervention unique en associant au ténifuge un nématodifuge — opération qui risque d'être dangereuse pour l'animal, surtout s'il est bas d'état ;

Soit deux interventions espacées de quelques jours, l'une dirigée contre les Cestodes et l'autre contre les Nématodes.

L'une ou l'autre de ces méthodes n'est guère à préconiser, depuis que l'on dispose avec l'arséniate d'étain d'un médicament très polyvalent.

IV. — MODE D'ACTION

L'oxyde d'étain diphényle agit rapidement sur les Cestodes de l'intestin : dans 80 p. 100 des

TABLEAU N° IV

Témoins (50) - Nombre de formes immatures (moyenne)

Epoques	<i>R.tetragona</i>	<i>R.echinobothrida</i>	<i>R.cesticillus</i>	<i>Choanotaenia infundibulum</i>	<i>Hymenolepis carioca</i>
Juin 1960 (3 témoins) Nombre de poulets parasités Nombre de formes immatures	1 1		2 20		
Juillet 1960 (3 témoins) Nombre de poulets parasités Nombre de formes immatures	2 3			1 8	
Avril 1961 (5 témoins) Nombre de poulets parasités Nombre de formes immatures			2 18		1 7
Septembre 1961 (4 témoins) Nombre de poulets parasités Nombre de formes immatures				2 8	
Janvier 1962 (21 témoins) Nombre de poulets parasités Nombre de formes immatures	16 20			1 1	
Mars 1962 (5 témoins) Nombre de poulets parasités Nombre de formes immatures			1 1	2 17	1 3
Avril 1962 (4 témoins) Nombre de poulets parasités Nombre de formes immatures	2 2		2 48	x 1	1 6
Octobre 1962 (5 témoins) Nombre de poulets parasités Nombre de formes immatures	1 2				1 7

cas, l'évacuation est terminée 24 heures après l'administration de l'anthelminthique. Quelquefois, surtout avec *Choanotaenia infundibulum* et *Hymenolepis carioca*, le délai est plus long (de 48 à 72 heures).

Les Cestodes sont rejetés en menus fragments toujours identifiables, bien que très attaqués déjà par les sucs digestifs.

Le processus de désintégration paraît voisin de celui qui a été décrit par GRAS (1956) et qui a été signalé lors des essais avec le maléate d'étain dibutyle et le dilaurate d'étain dibutyle (GRABER et GRAS, 1962 ; GRAS, GRABER et VIDAL, 1962).

V. — CONSÉQUENCES DU TRAITEMENT A L'OXYDE D'ÉTAIN DIPHÉNYLE

1° Sur l'animal

Elles sont peu ou pas visibles aux doses de 80-100 mg par tête. Quelques observations ont été effectuées à propos des modifications éventuelles des éléments du sang, à la suite du traitement et le jour de l'autopsie.

Le tableau n° VIII donne un aperçu de la question. Après traitement à l'O. E. D., on observe dans plus de la moitié des cas, une augmentation rapide du nombre des hématies et des polynucléaires neutrophiles. Le taux d'éosinophiles baisse très vite et dans des proportions notables,

TABLEAU N° V

Action de l'O.E.D. sur les Cestodes du poulet

Parasites	Doses	Pourcentage d'efficacité sur les formes adultes.	Pourcentage d'efficacité sur les formes immatures
<i>Choanotaenia infundibulum</i>	80 mg par tête	90 p.cent	+
" "	100 mg par tête	100 p.cent	-
<i>Raillietina tetragona</i>	80 mg/kg	100 p.cent	-
" "	100 mg/kg	100 p.cent	-
" "	150 mg/kg	100 p.cent	-
" "	200 mg/kg	100 p.cent	-
" "	300 mg/kg	100 p.cent	-
" "	400 mg/kg	100 p.cent	-
" "	500 mg/kg	100 p.cent	-
" "	700 mg/kg	100 p.cent	-
" "	80 mg par tête	100 p.cent	-
" "	100 mg par tête	100 p.cent	-
<i>Raillietina echinobothrida</i>	80 mg/kg	100 p.cent	-
" "	100 mg par tête	100 p.cent	-
<i>Raillietina cesticillus</i>	500 mg/kg	100 p.cent	-
" "	80 mg par tête	100 p.cent	-
" "	100 mg par tête	100 p.cent	-
<i>Hymenolepis carioca</i>	100 mg/kg	100 p.cent	-
" "	700 mg/kg	100 p.cent	-
" "	100 mg par tête	90 p.cent	-
<i>Cotugnia digonopora</i>	100 mg/kg	100 p.cent	-

+ = Présence de formes immatures

- = Absence de formes immatures

TABLEAU N° VI :

Nématodes - Oxyde d'étain diphényle - Doses uniques - Diète de 20 heures - Pourcentage d'efficacité.

Doses	Nombre total d'animaux traités	<i>Ascaridia styphlocerca</i>	<i>Subulura brumpti</i>	<i>Acuaria spiralis</i>	<i>Strongyloides Sp.</i>
a.) mg/kg					
80	4			0 p.cent	0 p.cent
100	3	0 p.cent	0 p.cent	0 p.cent	0 p.cent
200	4	0 p.cent			
300	1		0 p.cent	0 p.cent	
400				0 p.cent	
500	1			0 p.cent	
b.) mg par tête					
80	3	0 p.cent			0 p.cent
100	26	0 p.cent	0 p.cent	0 p.cent	

TABLEAU N° VII

Nématodes - Témoins - Nombre de poulets infestés.

Epoques	<i>Ascaridia styplocerca</i>	<i>Subulura brumpti</i>	<i>Acuaria spiralis</i>	<i>Strongyloides Sp.</i>
Juin 1960	2	1		1
Juillet 1960	2			
Avril 1961		4		
Septembre 1961			2	
Janvier 1962	1	3	4	
Mars 1962		3		
Avril 1962		2		
Octobre 1962		2		

ce qui est normal, puisque les Cestodes responsables de l'accroissement du taux d'éosinophiles sont chassés à l'extérieur.

2^o Augmentation de poids

Elle est manifeste. Neuf poulets traités et neuf poulets témoins infestés par des Cestodes divers ont été placés, le 15 janvier 1962, dans des cages séparées, entourées de tulle moustiquaire, pour empêcher les réinfestations à partir des mouches domestiques. Ils ont été soumis au régime habituel, mil et verdure. Ils ont été pesés le 21 janvier 1962, le 30 janvier 1962 et tués le 6 février 1962.

Les résultats figurent au tableau n° IX.

En tenant compte du fait que le poids des poulets témoins a progressé en moyenne de 2,3 p. 100 l'augmentation de poids des poulets traités se situe autour de 10 p. 100, ce qui est sensiblement égal à ce que l'on obtient lors du traitement à l'arséniat d'étain.

VI. — MODE D'ADMINISTRATION

Comme lors des essais précédents, il est des plus classiques. Les poulets ont reçu l'O. E. D. dans des capsules de gélatine qui ont été introduites dans l'œsophage au moyen d'une pince plate.

Les poulets ont été soumis à une diète préalable de 18-20 heures. La nourriture a été redonnée immédiatement après l'opération.

VII. — TOXICITÉ

Comme pour le dilaurate et le maléate d'étain dibutyle, la toxicité de l'oxyde d'étain diphényle a été envisagée sous deux aspects :

Tout d'abord nous avons étudié l'agressivité immédiate de l'O. E. D. pour le poulet, puis dans les conditions de traitement, nous avons examiné les possibilités de contamination des parties des volailles, destinées à la consommation, par les résidus d'O. E. D.

1^o Toxicité de l'oxyde d'étain diphényle pour le poulet

Si de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la toxicité des composés triphényl étain (KLIMMER, 1958 ; KLIMMER et TAUBERGER, 1960 ; TAUBERGER et KLIMMER, 1961 ; KLIMMER 1964), on en trouve très peu concernant la toxicité des composés diphényl étain.

Dans leur travail sur l'activité de l'O. E. D., sur *Hymenolepis fraterna*, CASTEL, GRAS et BEAULATON indiquent que chez le rat la D.L.50 de l'O. E. D. est voisine de 200 mg/kg.

KERR (*) a étudié la toxicité des composés organiques de l'étain pour le poulet. Il a obtenu les résultats ci-après (voir tableau n° IX) avec l'O. E. D. administré à des poulets New Hampshire âgés de trois à quatre semaines et pesant 175 ± 10 g.

Nous avons administré des doses croissantes d'O. E. D. au poulet africain, les résultats sont rapportés dans le tableau n° X.

(*) Nous adressons nos vifs remerciements au Dr K. B. KERR qui a bien voulu communiquer au Dr GRAS, lors de son voyage aux U. S. A., les résultats de ses travaux non encore publiés.

TABLEAU N° VIII

Modification des éléments de la formule sanguine après traitement à 1°C.E.D.

Doses	Date	Hématies	Leucocytes	Lymphocytes	Monocytes	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles
80 mg par tête	Poulet n° 1 20-6-1960 24-6-1960	2.625.000 2.440.000		54 55	2 1	42 43	2 1	0 0
	Poulet n° 2 20-6-1960 24-6-1960	2.200.000 2.800.000		78 57	0 0	13 42	8 0	1 1
	Poulet n° 3 20-6-1960 24-6-1960	1.950.000 2.625.000		40 65	0 0	54 34	5 1	1 0
	Poulet n° 4 20-6-1960 24-6-1960	2.410.000 2.725.000		76 75	0 0	23 25	1 0	0 0
	Poulet n° 5 20-6-1960 24-6-1960	2.600.000 2.325.000		79 57	1 0	16 43	2 0	2 0
	Poulet n° 6 20-6-1960 24-6-1960	2.925.000 2.500.000		74 50	4 0	20 50	2 0	0 0
100 mg par tête	Poulet n° 7 7-9-1961 12-9-1961	3.150.000 3.750.000	8.600 9.600	62 67	1 0	22 27	15 6	0 0
	Poulet n° 8 7-9-1961 12-9-1961	4.000.000 3.050.000	11.600 10.000	55 73	1 1	34 21	10 5	0 0
	Poulet n° 9 7-9-1961 12-9-1961	3.050.000 3.175.000	12.400 11.800	69 77	0 0	18 19	13 4	0 0
	Poulet n° 10 7-9-1961 12-9-1961	3.200.000 3.625.000	9.000 9.000	71 74	0 0	22 22	7 4	0 0
	Poulet n° 11 7-9-1961 12-9-1961	4.050.000 4.000.000	9.400 11.200	74 68	1 0	16 28	9 3	0 1
	Poulet n° 12 7-9-1961 12-9-1961	3.550.000 3.800.000	9.800 9.800	68 78	0 0	21 18	11 4	0 0

TABLEAU N° IX

Augmentation de poids (en g)

POULETS TRAITES

N°	15-1-62	23-1-62	30-1-62	6-1-62	Augmentation
1	600	620	680	700	+ 100 g
2	680	780	820	860	+ 180 g
3	900	980	940	1.020	+ 120 g
4	560	580	600	660	+ 100 g
5	620	660	720	720	+ 100 g
6	500	560	640	660	+ 160 g
7	600	580	600	580	- 20 g
8	1.060	1.060	1.020	1.180	+ 120 g
9	1.100	1.180	1.040	1.080	- 20 g

Total : 12,8 p.100

POULETS TEMOINS

10	720	780	800	760	+ 40 g
11	840	740	700	720	- 120 g
12	700	700	741	700	=
13	680	760	760	660	- 20 g
14	680	760	800	840	+ 160 g
15	820	900	940	960	+ 140 g
16	760	720	800	800	+ 40 g
17	860	860	820	780	- 80 g
18	700	800	780	700	=

Total : 2,3 p.100

TABLEAU N° X

Doses en mg par kg	Nombre d'animaux traités	Nombre d'animaux morts
200	4	0
400	4	0
800	8	3
900	4	3
1.000	4	3
1.600	4	4

L'oxyde d'étain diphényle tue 80 p. 100 des poulets vers 700 mg/kg, mais, à des doses inférieures, des accidents mortels peuvent se produire, notamment à la dose de 200 mg/kg où il a été constaté 25 p. 100 de pertes. Par contre à 400 mg/kg, on n'observe pas de mortalité : il s'agit bien plutôt de réactions individuelles, variables selon l'état de l'animal et son degré de parasitisme.

Sur 61 poulets traités à la dose de 100 mg par tête et dont le poids allait de 400 g à 1.280 g, un seul a succombé et la dose reçue correspondait à 200 mg/kg.

TABLEAU N° XI

Toxicité de l'oxyde d'étain diphényle

Doses	Nombre d'animaux traités	Mortalité	Pourcentage
a.) mg/kg			
80	11	nulle	0 p.100
100	10	"	0 p.100
150	3	"	0 p.100
200	8	2	25 p.100
300	8	1	12,5 p.100
400	5	nulle	0 p.100
500	6	1	16 p.100
700	6	5	83 p.100
b.) mg par tête			
80	10	nulle	0 p.100
100	61	1 200 mg/kg	1,6 p.100

Les signes extérieurs de l'intoxication à l'oxyde d'étain diphényle se traduisent par une paralysie générale. Le poulet intoxiqué demeure accroupi dans sa cage, la tête sous l'aile et les plumes hérissées. Parfois la tête tombe complètement sur le côté. L'anorexie est totale. Souvent on note une violente diarrhée qui apparaît dans les quelques heures faisant suite au traitement et qui, dans les cas favorables, rétrocede au bout de 2 à 3 jours.

Dans les cas graves, la mort survient en 48 heures, quelquefois plus, selon les doses administrées.

A l'autopsie, jusqu'à 500 mg/kg, les lésions sont extrêmement discrètes, sinon nulles. On remarque, le plus souvent, une forte congestion de l'intestin avec, parfois, des hémorragies punctiformes.

Par contre, les doses fortes, au-delà de 500 mg/kg déterminent des lésions d'hépatite nécosante. Le foie est de couleur feuille morte et se rompt au moindre contact. Les résultats sont donc moins favorables que ceux obtenus par KERR, mais il est probable que cela est dû à une plus grande sensibilité du poulet africain.

D'autre part, comme l'ont fait remarquer CAUJOLLE et coll. dès 1954, la toxicité des organo-staniques demande à être déterminée sur un très grand nombre d'animaux afin de pouvoir compenser les réactions individuelles qui sont très importantes pour ce type de composé.

D'une façon générale, la toxicité de l'O. E. D. se situe dans la même zone que celle du dilaurate et du maléate d'étain dibutyle, la diminution de la solubilité de ce composé n'est donc pas un facteur qui influence l'agressivité de ce produit.

KERR* fait d'ailleurs très justement remarquer que la toxicité des sels de dibutyle étain dépend de la quantité du groupe dibutyle étain présent dans la molécule.

2^o Toxicité pour l'homme des viandes traitées

Au Tchad, il est fréquent de voir consommer des animaux en mauvais état ou intoxiqués à la suite d'un traitement (GRABER et GRAS, 1962-1964 ; GRAS, GRABER et VIDAL, 1962). La recherche des résidus de composés organiques de l'étain et de la persistance de ces résidus chez les animaux traités ne doit donc pas être négligée, d'autant plus que ces produits ont tendance à s'accumuler dans les graisses, d'où ils ne sont éliminés que lentement.

La recherche des résidus d'O. E. D. a été faite par le dosage de l'étain dans les organes de poulets traités.

Nous avons opéré de la manière suivante : 9 poulets New-Hampshire pesant $2 \text{ kg} \pm 100 \text{ g}$ reçoivent une dose unique de 100 mg/kg représentant la dose thérapeutique recommandée. Le produit est administré en capsule de gélatine, après une diète de 12 heures. Les poulets sont sacrifiés 3 jours, 6 jours et 10 jours après le traitement. Les prélèvements sont effectués immédiatement après la mort de l'animal.

On procède ensuite à la destruction de la matière organique par la méthode sulfo-nitro-perchlorique. Nous avons détruit des quantités de 50 à 60 g pour l'aile et la cuisse, le foie, les reins et le gésier étant détruits entièrement.

Le résidu sulfurique de destruction est transféré dans un appareil à distiller dans lequel l'étain est isolé par distillation, par attaque d'un mélange d'acides chlorhydrique et bromhydrique suivant la technique du BÜRGER (1961).

Après élimination du brome, l'étain est dosé par la méthode spectrophotométrique au dithiol d'OVENSTONE et KENYON (1955). Cette mé-

thode permet de doser jusqu'à $5 \mu\text{g}$ d'étain dans la prise d'essai avec une erreur relative qui n'excède pas 10 p. 100.

Sur l'aile et la cuisse l'étain a été dosé également par polarographie ; pour cela, on procède comme il a été indiqué pour la méthode au dithiol, mais après élimination du brome par action de l'acide sulfurique à chaud, le résidu sulfurique est neutralisé par l'ammoniaque en présence de chlorure d'aluminium et de rouge de méthyle. Le précipité d'hydroxyde d'aluminium, qui sert d'agent de coprécipitation pour l'hydroxyde d'étain, est séparé par centrifugation, puis solubilisé par l'acide chlorhydrique 6 N. L'étain est alors dosé au polarographe MECI L X 2 en présence de chlorure d'ammonium saturé et de rouge de crésol comme « maximum suppressor ». On trouvera les détails de cette technique dans le travail de GODARD et ALEXANDER (1945).

Les résultats sont rapportés dans le tableau n° XII.

TABLEAU N° XII

N° des poulets	Etain en mg/kg de tissus frais trois jours après le traitement				
	Foie	Reins	Gésier	Cuisse	Aile
1	4,2	1,2	0,4	0,2	0,2
2	2,2	0,6	0,6	0,4	0,5
3	2,0	0,8	-	0,2	0,3
	Etain en mg/kg de tissus frais six jours après le traitement				
1	0,7	0	0,1	0	0
2	0,4	0	0	0	0
3	0,9	-	0	0	0
	Etain en mg/kg de tissus frais dix jours après le traitement				
1	0,3	0	0	0	0
2	0,1	0	-	-	0
3	0,1	0	0	0	0

Ces résultats montrent que, comme pour le dilaurate et le maléate d'étain dibutyle, des

(*) Travail non publié.

quantités non négligeables d'O. E. D. sont absorbées, les concentrations les plus élevées se retrouvant également dans le foie. Après 6 jours on ne trouve plus trace du produit dans l'aile et la cuisse, mais après 10 jours, de faibles quantités sont encore présentes dans le foie. Toutefois, il est important de remarquer que le dosage de l'étain n'apporte aucune indication sur la forme dans laquelle se trouve l'étain diphényle une fois métabolisé. Il est possible qu'une partie de l'O. E. D. soit transformée en étain minéral, qui est alors éliminé beaucoup plus lentement, ce qui est conforme à ce que l'on sait du métabolisme de cet élément (GRAS 1956). Bien que certains toxicologues ne semblent pas vouloir admettre cette possibilité, les travaux récents de HEROK et GÖTTE (1961-1964), BRUGGEMANN et NIESAR (1954) sur le métabolisme de l'acétate d'étain triphényle ont confirmé ce point de vue. Dans ce cas, la présence de résidus d'étain, chez les poulets traités, aurait beaucoup moins d'importance, puisque les résidus d'étain minéral dans les matières alimentaires, admis par la plupart des législations, sont très élevés (jusqu'à 250 ppm BARNES et STONER, 1959), alors que pour les composés organiques, il semble que l'on ne puisse pas dépasser 0,2 ppm (BARNES et STONER, 1958-1959).

Quoi qu'il en soit, la consommation de poulets ayant reçu un traitement avec une dose thérapeutique d'O. E. D. peut être faite, comme pour le dilaurate et le maléate d'étain dibutyle, 9 à 10 jours après le traitement.

CONCLUSIONS

L'oxyde d'étain diphényle fait preuve d'une activité anthelminthique, à peu près semblable à

celle du dilaurate d'étain dibutyle, mais nettement inférieure à celle du maléate d'étain dibutyle ; il est sans action sur des Nématodes comme *Subulura brumpti* et *Acuaria spiralis*.

Sur les Cestodes, il détruit les formes adultes de *Raillietina tetragona*, *Cotugnia digonopora*, *Raillietina echinobothrida*, *Raillietina cesticillus* et *Choanotaenia infundibulum* à la dose de 100 mg par tête. Il subsiste quelques *Hymenolepis carioca*, ainsi qu'un petit nombre de formes immatures (7 p. 100) de *Raillietina tetragona*.

L'anthelminthique est administré dans des capsules de gélatine. L'animal est préalablement soumis à une diète de 15 à 20 heures.

Du point de vue de la toxicité, l'oxyde d'étain diphényle présente, pour le poulet africain, les mêmes inconvénients que le dilaurate et le maléate d'étain dibutyle.

Déjà, à la dose thérapeutique préconisée, on relève un pourcentage de mortalité de 1,6 p. 100 ; aux doses supérieures, le taux de mortalité varie selon les lots de poulets utilisés et l'état des animaux.

Du point de vue des résidus, après administration de la dose thérapeutique standard de 100 mg/kg, les plus fortes concentrations du produit se trouvent dans le foie. Comme pour le dilaurate et le maléate d'étain dibutyle, les poulets peuvent être livrés à la consommation une dizaine de jours après le traitement.

Dans les conditions africaines, l'oxyde d'étain diphényle demande à être manipulé avec une certaine prudence.

SUMMARY

The study of anthelmintic activity and toxicity of some organic tin compounds

III) diphenyltin oxide

A third organic composition of tin, the diphenyltin oxide (C_6H_5)₂SnO, white amorphous powder, insoluble in water and all other solvents, has been experimented in the Farcha Laboratory (Chad) on the Cestodes and Nematodes of chicken.

The tests executed at different times of the year show an anthelmintic and cestodifuge force of diphenyltin oxide much inferior to dibutyltin maleate and approximately of the same value as the dibutyltin dilaurate.

At 80 mg/kg the adult forms of *Raillietina tetragona* and *R. echinobothrida* are totally eliminated.

R. cesticillus is destroyed starting from 80 mg by head. The efficiency on *Hymenolepis carioca* at 100 mg by head is 90 %.

The dose recommended is situated about 100 mg per head for chickens varying in weight between 420 and 920 g.

Diphenyltin oxide, whatever might be the dose, is on the contrary totally inactif on the *Strongyloides* sp., *Subulura brumpti*, *Acuaria spiralis* and *Ascaridia styplocerca*.

Diphenyltin oxide, administered in the form of gelatine capsules, after a diet of 18 to 20 hours, eliminates in 80 to 100 cases the cestodes of the intestine in 24 hours. The augmentation in weight after the treatment is situated around 100 to 100.

The toxication of the product resembles to those of the dilaurate and the maleate of dibutyltin. At the therapeutic dose the percentage of mortality is 1,6 to 100. With superior doses it varies according to the condition of the animals.

At 100 mg/kg the strongest concentrations of the product are found in the liver. The consummation of the treated animals may be made ten years after the treatment.

RESUMEN

Estudio de la actividad antihelmintica y de la toxicidad de algunos compuestos organicos del estano

III. Óxido de estano difenilo

En los laboratorios de Farcha (Tchad) se ha experimentado sobre los Céstodos y Nemátodos del pollo, un tercer compuesto orgánico del estano, el óxido de estano difenilo (C^6H^5)₂ SnO, polvo blanco, amorfo, insoluble en el agua y en todos los solventes.

Los ensayos efectuados en distintas épocas del año muestran un poder antihelmintico y cestodifugo del óxido de estano difenilo muy inferior al del maleato de estano dibutilo y aproximadamente del mismo valor que el dilaurato de estano dibutilo.

Las formas adultas de *Raillietina tetragona* y *R. echinobothrida* son totalmente eliminadas con 80 mg/kg.

R. cuticellus es destruido a partir de los 80 mg por cabeza. La eficacia sobre el *Hymenolepis carioca* a 100 mg por cabeza, es de 90 p. 100.

Para los pollos de peso comprendido entre 420 y 920 gramos, la dosis recomendada se sitúa alrededor de los 100 mg por cabeza.

El óxido de estano difenilo es, en cambio, cualquiera sea la dosis, totalmente inactivo sobre los *Strongyloides* sp., *Subulura Brumpti*, *Acuaria spiralis* y *Ascaridia styplocerca*.

El óxido de estano difenilo, administrado en capsulas de gelatina y después de una dieta de 18 a 20 horas, elimina los céstodos del intestino en 24 horas en 80 p. 100 de los casos. Después del tratamiento, el aumento de peso es aproximadamente de 100 p. 100.

La toxicidad del producto es semejante a la del dilaurato y del maleato de estano dibutilo. A dosis terapéuticas, el porcentaje de mortalidad es de 1,6 p. 100. A dosis superiores, varía según el estado de los animales.

A 100 mg/kg, las mayores concentraciones del producto se encuentran en el hígado. Los animales tratados pueden ser consumidos 10 días después del tratamiento.

BIBLIOGRAPHIE

- BARNES (J. M.), STONER (H. B.). — Toxic properties of some dialkyl and trialkyl salts. *Brit. J. Industr. Med.*, 1958, 15 : 15-22.
- BARNES (J. M.), STONER (H. B.). — The toxicology of tin compounds. *Pharmacol. Rev.* 1959, 11 : 211-31.
- BAUMANN (J.). — Versuche zur Bekämpfung von Pilzkrankheiten im Feldfruchtbau mit der organozinnverbindung V P. *Pflanzenschutz-Ber.*, 1940, 9 : 44-7.
- BAUMANN (J.). — Untersuchungen über die fungizide Wirksamkeit einiger organozinner Verbindungen, insbesondere von Triphenylzinnacetat, ihren Einfluss auf die Pflanzen und ihre Anwendung in der Landwirtschaft. Dissertation Hohenheim, 1958.
- BRUGGEMANN (J.), BARTH (K.), NIESAR (K. H.). — Experimentelle Studien über das Auftreten von Triphenylzinnacetat. Rückständen in Rübenblättern, Rübenblattsilage, damit gefütterten Tieren und deren Ausscheidungsprodukten. *Zbl. Vetmed.*, 1964, 11 (1) : 4-19.
- BURGER (K.). — Bestimmung von Mikrogramm — Mengen Zinn in tierischem und pflanzlichen Material nach der Dithioldmethode. *Z. Lebensm-Unters. v. Forschung*, 1961, 114 (1) - 10-3.
- CASTEL (P.), GRAS (G.) et BEAULATON (S.). — Recherches sur l'activité anthelminthique et la toxicité de l'oxyde d'étain diphényle. *Rev. Path. gen.*, 1960, 715 : 235-43.
- CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.) et MEYNIER (D.). — Sur la toxicité du tétraméthylstannane et du tétraéthylstannane. *C. R. Acad. Sci.*, 1954, 239 (7) : 556-8.
- CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.) et MEYNIER (D.). — Sur la toxicité des tétralcoylstannanes symétriques. *C. R. Acad. Sci.*, 1954, 239 (17) : 1091-3.
- EDGAR (S. A.). — The removal of chicken tapeworms by di-n-butyltin dilaurate. *Poult. Sci.*, 1956, 35 : 69-73.
- EDGAR (S. A.) and TEER (P. A.). — The efficacy of several compounds in causing the elimination of tapeworm from laboratory infected chickens. *Poult. Sci.*, 1957, 36 : 326-9.
- GODARD (M. E.) and ALEXANDER (O. R.). — Polarographie determination of tin in food and biological material. *Ind. Eng. Chem. Anal.*, 1946, 18 : 681-9.
- GRABER (M.) et GRAS (G.). — Etude de l'activité anthelminthique et de la toxicité du dilaurate d'étain dibutyle chez le poulet. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* 1962, 15 (4) : 411-26.
- GRABER (M.) et GRAS (G.). — Etude de l'activité anthelminthique et de la toxicité de quelques composés organiques de l'étain. II. Maléate d'étain dibutyle. *Rev. Elev. Med. vet. Pays trop.* 1963, 16, 4 (427-438).
- GRAS (G.). — L'étain. Etude expérimentale du pouvoir anthelminthique de quelques composés minéraux et organiques. Thèse de pharmacie. Montpellier, 1956.
- GRAS (G.), GRABER (M.) et VIDAL (A.). — Recherches sur l'activité anthelminthique et sur la toxicité du dilaurate d'étain dibutyle. *Soc. de Pharm. de Montpellier*, 1962, 22 (2) : 151-65.
- HARTEL (K.). — Dérivés organiques de l'étain comme fongicide en agriculture. *J. Tin. Res. Inst.*, 1958, 43 : 9-14.
- HEROK (J.) and GÖTTE (H.). — The radio-metrical estimation of the distribution and excretion of ¹¹³Sn Triphenyl acetate in ruminants. Symposium on the use of radiosopes in animal biology and the Medical Sciences. Mexico City 21 november, december 1961 (Published by Academic Press, London and New York).
- HEROK (J.) und GÖTTE (H.). — Radiometrische Stoffwechselbilanz von Triphenylzinnacetat beim Milchschaaf. *Zbl. Vet. Med.*, 1964, 11 : 20-8.
- KERR (K. B.). — Butynorate, an effective and safe substance for the removal of *Raillietina cesticillus* from chickens. *Poult. Sci.*, 1952, 31 : 328-36.
- KERR (K. B.) and WALDE (A. W.). — Tetravalent tin compounds as anthelmintics. *Exp. Parasit.*, 1956, 5 : 560-70.
- KLIMMER (O. R.). — Triphenylzinnacetat-ein Beitrag zur Toxicologie organischer Zinnverbindungen. *Arzneimittel-Forsch. Dtsch.* 1963, 13 (6) : 432-6.
- KLIMMER (O. R.). — Toxikologische Untersu-

- chungen mit triphenylzinnacetat. *Zbl. Veg. Med.*, 1964, 11 : 29-39.
- KLIMMER (O. R.) und TAUBERGER (G.). — Zin Pharmakologie und Toxikologie einiger Zinnalkyl- und -arylverbindungen. *Naunyn-Schmiedelberg's Arch. exper. Pathol. Pharmacol.*, 1960, 240, 240-36.
- KOCHESHKOV (K. A.) — Über die Einwirkung von metallischen Zinn auf methylenhalogenides 1928, 61 : 1659-1633.
- Mc GUIRE (W. C.) and MOREHOUSE (N. F.). — Notes on the Chemotherapy of Hexamitiasis. *Proc. Iowa Acad. Sci.*, 1960, 67, 584-90.
- OVENSTONE (T. C. J.) and KENYON (C.) — Absorptiometric determination of tin by means of dithiol. *Analyst*, 1955, 80: 566-7.
- TAUBERGER (G.) und KLIMMER (O. R.). — Zur Pharmakologie organischer Zinnverbindungen *Naunyn-Schmiedelberg's Arch. exper. Pathol. Pharmacol.*, 1961, 242 : 370-89.