

Action d'un dérivé chloré de la Salicylanilide en milieu tropical, sur les Trématodes, parasites des bovins

par J. GUILHON (*) et M. GRABER (**)

RESUME

L'oxyclozanide (pentachloro 3, 3', 5, 5', 6 dihydroxy 2, 2' salicylanilide) administré *per os*, à des zébus des deux sexes, à Fort-Lamy (Tchad) s'est révélé actif contre *Fasciola gigantica* adulte et les Paramphistomidés de la panse à la dose unique de 7,5, ou mieux de 10 à 15 mg/kg.

Pour détruire les fascioles immatures de 6 à 7 semaines, la dose de 40 mg/kg est encore insuffisante.

Ce corps n'a aucune activité à l'égard de *Schistosoma bovis* et de *Dicrocoelium hospes*.

Enfin, des accidents mortels apparaissent aux doses d'environ 60 à 75 mg/kg.

I. INTRODUCTION

Dans le programme de recherches prévues pour apprécier, au Tchad, les propriétés de divers corps proposés pour lutter contre les principaux agents des distomoses des animaux domestiques (Fascioles, Paramphistomes, Schistosomes), l'oxyclozanide, au même titre que le Bromophénophos et le Nitroxynil, étudiés antérieurement, a retenu notre attention.

L'oxyclozanide, premier dérivé de la salicylanilide utilisé contre les fascioles est le pentachloro 3, 3', 5, 5', 6 dihydroxy, 2, 2' salicylanilide.

Il se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, cristalline insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, l'acétone, le toluène et le xylène chauds. Il est doué d'une assez grande stabilité qui favorise une bonne conservation, quel que soit le lieu de son utilisation. Il est

livré, pour l'emploi, sous la forme d'une suspension aqueuse, blanchâtre, renfermant 3,4 p. 100 de principe actif (1).

Les premiers travaux concernant l'oxyclozanide ont été publiés en 1966. BROOME et JONES, chez des rats et des souris, artificiellement infestés avec des métacercaires de *Fasciola hepatica*, comparent le pouvoir antidiostomien de divers corps (tétrachlorure de carbone, Hexachloréthane, tétrachlorodifluoroéthane, Hétoïl (2), Diaphène (3), Hexachlorophène (4) et oxyclozanide). Les quatre premiers n'ont que peu d'effets alors que les trois derniers sont actifs à des degrés divers (tableau I).

Les essais ont été effectués chez le bœuf, en Angleterre par WALLEY, VAUGHAN, JONES, KELSEY (1966), puis par SINCLAIR

(*) Laboratoire de Parasitologie, Ecole Nationale Vétérinaire, 94 Alfort.

(**) Laboratoire de Farcha, Fort-Lamy (Tchad); Chaire de Parasitologie, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

(1) Ce corps est encore désigné dans le commerce par les termes de Zanyl (I C I) et de Diplin (C E L A).

(2) 1,4 bis trichloro méthyl-benzol.

(3) Diaphène, Hilomid, Mitényl (3 parties de tribromo 3, 4', 5 salicylanilide et 1 partie de dibromo 4', 5 salicylanilide).

(4) Hexachloro 3, 5, 6 - 3', 5', 6'-dihydroxy 2-2'-diphényl-méthane.

TABLEAU N° I

Médicament	Dose minimale active mg/kg		Toxicité DL ₅₀ (rats en mg/kg)
	Douves adultes (rats)	Douves immatures (souris)	
Diaphène	100	200 x 2	600
Hexachlorophène	10	100 x 1	100
Oxyclozanide	15	100 x 3	1.000

(1968) et FROYD (1968-1969); en Australie par BORAY et collab. (1967-1968); en Allemagne par REUSS et BROZEIT (1968); en Suède par HEDNER (1968); en Tanzanie par HILDEBRANDT et ILMOLELIAN (1968) et enfin en Pologne par TARCZYNSKI et collab. (1969).

Le but du présent travail est d'indiquer les résultats obtenus, à Fort-Lamy (République du Tchad), sur un petit nombre de zébus, naturellement ou expérimentalement infestés par *Fasciola gigantica*.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Animaux d'expérience

Durant l'expérimentation 30 zébus ont été utilisés : 11 femelles âgées⁽⁵⁾ de réforme, originaires de la région de Massakory et 19 bouvillons, dont 7 achetés à Bouar en R.C.A.

Ils ont été répartis comme ci-après (tableau II).

TABLEAU N° II

	Femelles âgées	Bouvillons	Totaux
Essais thérapeutiques sur les fascioles adultes	7	4	11
Essai sur <i>Fasciola gigantica</i> immatures		7	7
Témoins	4	6	10
Essais de toxicité		2	2

L'état des animaux était, dans l'ensemble, assez médiocre (sauf celui des bouvillons venus de Bouar), ce qui est normal, compte tenu de l'époque où les essais ont été effectués (printemps 1968 et 1969).

Les jeunes pesaient de 85 à 150 kg et les adultes de 153 à 296 kg (moyenne 248 kg).

B. Protocole expérimental

Il fut identique à celui qui a été décrit lors des essais précédents concernant le Nitroxynil et le Bromophénophos.

III. RESULTATS

A. Témoins (tableau III)

Printemps 1968 (série A) : 6 bouvillons (Bouar).

Printemps 1969 (série B) : 4 femelles âgées (Massakory).

(5) Métis de bovins « Kouris » et de zébus « arabes ».

TABLEAU N°III

Helminthes observés	Nombre d'animaux parasités		Poids (1) ou nombre de parasites (moyenne)	
	Série A	Série B	Série A	Série B
<i>Dicrocoelium hospes</i>	4	-	5,5	-
<i>Fasciola gigantica</i>	5	3	114	2
<i>Cotylophoron cotylophorum</i>	3	-	1	-
<i>Paramphistomum microbothrium</i>	-	4	-	58 g
<i>Paramphistomum sp.</i>	-	2	-	50 g
<i>Schistosoma bovis</i>	-	3	-	16
<i>Thysaniezia ovilla</i>	-	1	-	1 g
<i>Bosicola radiatum</i>	-	2	-	85
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	1	-	22	-
<i>Cooperia punctata</i>	-	2	-	2571
<i>Cooperia pectinata</i>	-	1	-	5000
<i>Cooperia sp.</i>	1	-	2400	-
<i>Haemonchus contortus</i>	-	1	-	300
<i>Artionema labiato-papillosa</i>	-	2	-	1
<i>Onchocerca gutturosa</i>	-	2	-	-
<i>Onchocerca armillata</i>	-	2	-	-
<i>Buckleyaris globulosa</i>	1	2	-	20

(1) pour les Paramphistoniidés et les Cestodes

B. Action sur les Trématodes

1. *Dicrocoelium hospes* (canaux biliaires)

A la dose de 15 mg/kg, l'oxyclozanide n'a aucune action sur *Dicrocoelium hospes*. Les voies biliaires des zébus traités renfermaient plus de petites douves vivantes (17) que celles des sujets témoins (5,5).

2. *Fasciola gigantica* immature (parenchyme hépatique et voies biliaires)

L'action du médicament a été appréciée sur

7 bouvillons infestés, expérimentalement, avec des métacercaires de *Fasciola gigantica*. Six d'entre eux en ont ingéré 500 et le septième 5.000 en deux temps. Les six premiers ont été traités 42, 54 et 72 jours après l'infestation avec une dose unique comprise entre 10 et 40 mg/kg, alors que le dernier a reçu une seule dose de 15 mg/kg 85 jours après la dernière infestation.

Les animaux ont été sacrifiés 7 jours après l'administration du douvicide. Les résultats sont indiqués dans le tableau IV.

TABLEAU N°IV

Age des fascioles	Doses mg/kg	Nombre de bouvillons traités	Nombre de douves observées à l'autopsie		Efficacité
			Vivantes	Mortes	
42 jours	30	1	30	0	Nulle
42 jours	40	1	158	0	Nulle
54 jours	30	1	112	0	Nulle
54 jours	15	1	216	0	Nulle
72 jours	10	1	232	0	Nulle
72 jours	15	1	253	0	Nulle
85 jours	15	1	0	552 16-24mm X 2-3mm	Totale

3. Fascioles adultes pondueuses

Sept sujets faiblement parasités ont reçu une

dose unique (7,5 - 10 ou 15 mg/kg) de médicament. Les résultats sont indiqués dans le tableau V.

TABLEAU N° V

Doses (mg/kg)	7,5 (1)	10 (1)	15 (2)
Nombre d'animaux utilisés	2	3	2
Nombre d'animaux totalement déparasités	2	3	2
Nombre de Fascioles vivantes à l'autopsie	0	0	0
Nombre de Fascioles mortes à l'autopsie	~	49	1
Nombre d'animaux présentant des oeufs et des lésions à l'autopsie	2	1	1
(1) témoins : série B (2) témoins : série A			

4. Paramphistomidés (tabl. VI)

A l'autopsie les deux animaux traités à 7,5 et à 10 mg/kg ne présentent aucun parasite 5 et 6 jours après le traitement.

5. *Schistosoma bovis*

Les résultats de l'intervention, aux doses de 7,5 et 10 mg/kg, contrôlés à l'autopsie, sont indiqués dans le tableau VII.

TABLEAU N°VI

Moyenne du nombre d'oeufs au gramme de matières fécales

Doses mg/kg	Avant traitement	Après traitement	Dernier jour
7,5	52	126	0
10	2047	498	0
Témoins : série B			

TABLEAU N°VII

Doses (mg/kg)	7,5	10
Nombre d'animaux totalement déparasités	0	0
Nombre total de parasites encore vivants à l'autopsie	46	75
Efficacité	Nulle	Nulle
Témoins : série B		

6. Discussion

En milieu tropical l'oxyclozanide peut éliminer les fascioles (*Fasciola gigantica*) de sujets faiblement parasités et faire disparaître les Paramphistomidés de la panse à la dose unique de 7,5 mg/kg. Il est totalement inactif, même à des doses plus élevées, sur *Schistosoma bovis* et *Dicrocoelium hospes*.

Sur les formes immatures de *Fasciola gigantica* les résultats sont nettement moins bons. En effet, la dose de 40 mg/kg est insuffisante pour détruire les parasites de 6 semaines et celle de 15 mg/kg pour éliminer ceux qui sont âgés de 72 jours.

Si l'on compare les résultats obtenus, au Tchad, sur les bovins porteurs de fascioles à ceux qui ont été publiés dans divers pays, ils apparaissent très semblables. La plupart des auteurs reconnaissent en effet que la dose de 10 mg/kg peut éliminer 76 à 100 p. 100 des fascioles hépatiques (WALLEY, KELSEY, JONES (1966), FROYD (1968-1969), alors que REUSS et BROZEIT (1968, en Allemagne) et HADNER (1968) en Suède obtiennent, toutefois, des résultats moins favorables.

Les effets douvicides de l'oxyclozanide constatés au Tchad sur les immatures, sont également très sensiblement identiques à ceux qui

ont été observés par quelques auteurs aussi bien sur *Fasciola hepatica* que sur *Fasciola gigantica*.

Résultats de WALLEY (1966) obtenus sur les bovins infestés expérimentalement avec des métacercaires de *Fasciola hepatica* (tabl. VIII).

TABLEAU N°VIII

Age des douves	3 semaines			6-7 semaines		
	10	15	30	15	25	50
Doses (mg/kg)						
Efficacité (p.100)	5	41	28	25	35	80

D'après le même auteur et BORAY et collab. (1967), chez le mouton la dose thérapeutique est d'au moins 15 mg/kg contre les douves

pondeuses alors que 89 p. 100 des immatures de 6 à 7 semaines sont éliminées avec la dose élevée et dangereuse de 60 mg/kg. Ce dernier résultat a été confirmé par HILDEBRANDT et ILMOLELIAN (1968) en Tanzanie sur *Fasciola gigantica* immature.

C. Action sur les Nématodes

L'action de l'oxyclozanide sur *Cooperia punctata*, *Cooperia pectinata*, *Bunostomum phebotozum*, *Haemoncus contortus* et les filaires du péritoine, de l'aorte et du ligament cervical est nulle à 7,5, 10 et 15 mg/kg.

Un petit nombre de Trichures et d'Esophagostomes sont expulsés avec des doses de 7,5 ou de 10 mg/kg. Les résultats sont peu significatifs, car trop irréguliers. Le même phénomène avait déjà été observé par WALLEY (1966) (tabl. IX).

TABLEAU N° IX

Doses (mg/kg)	7,5 (1)	10 (1)	15 (2)
Nombre total de parasites éliminés			
- <i>B. radiatum</i>	1	2	0
- <i>Buck. globulosa</i>	2	-	0
Nombre total de parasites restants à l'autopsie			
- <i>B. radiatum</i>	43	0	10
<i>Buck. globulosa</i>	0	-	20
(1) témoins : série B			
(2) témoins : série A			

IV. MODE D'ACTION

L'oxyclozanide semble agir rapidement sur les fascioles adultes qui sont tuées en moins de 5 jours, mais leur élimination est beaucoup plus lente et les délais d'expulsion varient en fonction de la dose et des réactions individuelles des animaux (tableau X).

TABLEAU N° X

Doses mg/kg	Absence de douves	Douves présentes
7,5	6 et 10 jours	-
10	9 jours	7 et 8 jours

Les douves mortes dans les canaux biliaires 7 à 8 jours après le traitement sont en extension, verdâtres, diaphanes. Elles renferment encore de nombreux œufs, mais on ignore s'ils sont capables d'incuber ou non pour ultérieurement contaminer les limnées.

V. TOXICITE

Les essais, aux doses élevées de 50 ou de 75 mg/kg n'ont concerné que deux jeunes animaux dont les réactions ont été comparées à celles des sujets traités avec de plus faibles doses (7,5, 10 et 15 mg/kg) (tableau XI).

TABLEAU N°XI

Doses mg/kg	Mortalité	
	Bouvillons	Femelles âgées
7,5	0 sur 2	0 sur 3
10	-	0 sur 4
15	0 sur 3	
50	0 sur 1	
75	1 sur 1	

L'oxyclozanide paraît assez bien supporté aux doses thérapeutiques. Jusqu'à 15 mg/kg, le médicament n'entraîne que des réactions limitées : léger ramollissement des selles et augmentation du nombre de celles-ci, avec perte passagère de l'appétit.

A des doses élevées (75 mg/kg), quelques heures après le traitement, on observe de l'inappétence et une certaine prostration. L'animal a des difficultés à maintenir son équilibre, titube, se couche sur le côté, pour ne plus se relever. La respiration s'accélère et la diarrhée apparaît. La mort survient en deux jours.

Les lésions n'ont rien de spécifique : elles se manifestent sous la forme d'une inflammation aiguë de l'intestin, avec, parfois, des hémorragies.

Les résultats obtenus corroborent ceux de WALLEY (1966) qui, chez le bœuf, enregistre une certaine mortalité à 60 mg/kg.

Il en est de même pour le mouton européen.

Le mouton africain semble plus résistant malgré l'apparition d'une violente diarrhée qui

frappe 80 p. 100 des ovins qui reçoivent des doses de 60 mg/kg (HILDEBRANDT et ILMOLELIAN, 1968).

VI. CONCLUSION

D'après les expériences que nous avons effectuées, au Tchad, avec un trop petit nombre d'animaux, jeunes et vieux, de l'espèce bovine (zébu) nous avons pu cependant recueillir quelques faits intéressants :

1. L'oxyclozanide (pentachloro 3, 3', 5, 5', 6-dihydroxy 2, 2', salicylanilide) possède un réel pouvoir fasciolicide qui s'exerce à doses nettement différentes selon que *Fasciola gigantica* est adulte ou immature;
2. Les faibles doses de 7,5 à 10 mg/kg peuvent éliminer la plupart des fascioles adultes et les Paramphistomidés de la panse;
3. Si la dose de 15 mg/kg paraît suffisante pour chasser les fascioles âgées de 70 jours, elle ne permet pas de détruire celles de 6 à 7 semaines qui résistent à la dose de 40 mg/kg;
4. Les fascioles adultes sont rapidement tuées; mais les délais d'élimination sont variables et exigent, parfois, une semaine avec la dose de 10 mg/kg;
5. L'oxyclozanide n'a aucune activité à l'égard de *Schistosoma bovis* et de *Dicrocoelium hospes* et sur la plupart des Nématodes gastro-intestinaux;
6. Les accidents mortels apparaissant aux doses de 60-75 mg/kg, le médicament ne peut être utilisé qu'avec beaucoup de précautions contre les immatures de 6 à 7 semaines.

SUMMARY

Effect of salicylanilide chlorine compound on different trematodes, parasites of zebu cattle in tropical Africa

In Tchad (Fort-Lamy), Oxyclozanid (pentachloro 3, 3', 5, 5', 6 dihydroxy 2, 2' salicylanilid) used by mouth at doses included between 7,5 and 15 mg/kg is active on *Fasciola gigantica* and *Paramphistomum* sp. of forestomach.

For the young flukes six to seven weeks old, 40 mg/kg is not sufficient.

The medicament is inefficacious on *Schistosoma bovis* and *Dicrocoelium hospes*.

The first fatal accidents arise at 60-75 mg/kg.

RESUMEN

Acción de un derivado clorado de la salicylanilida sobre los tremátodos, parásitos de los bovinos, en medio tropical

Se mostró activo contra *Fasciola gigantica* adulta y los Paramfis-tomidos de la panza el Oxyclozanido (pentacloro 3, 3', 5, 5', 6 dihidroxi 2, 2' salicylanilida) administrado *per os* en dosis única de 7,5 o mejor de 10 a 15 mg/kg en cebues machos y hembras, en Fort-Lamy (Tchad).

Para destruir las fasciolas inmaduras de 6 o 7 semanas, la dosis de 40 mg/kg es todavía insuficiente.

Dicho producto no tiene ninguna actividad para con *Schistosoma bovis* y *Dicrocoelium hospes*.

Accidentes mortales ocurren en dosis de unos 60 a 75 mg/kg.

BIBLIOGRAPHIE

- ARUNDEL (J. H.), « Recent advances in anthelmintics », *Aust. vet. J.*, 1967, **43**: 455-9.
- BORAY (J. C.), « Standardization of techniques for pathological and anthelmintic studies with *Fasciola* spp. », *Int. conf. wild. Ass. adv. vet. Parasit.*, Hanovre 1963, 1964: 34-45.
- BORAY (J. C.), HAPPICH (F. A.) et ANDREWS (J. C.), « Comparative chemotherapeutical tests in sheep infected with immature and mature *F. hepatica* », *Vet. Rec.* 1967, **80** (6): 218-24.
- BORAY (J. C.) et HAPPICH (F. A.), « Standardized chemotherapeutical tests for immature and mature *Fasciola hepatica* infections in sheep », *Aust. vet. J.* 1968, **44** (2): 72-78.
- BROOME (A. W.) et JONES (W. G.), « A new drug for the treatment of Fascioliasis in sheep and cattle », *Nature*, London, 1966, **210** (5037): 744-45.
- FROYD (D. G.), « Field trials with oxyclozanide. A new liverfluke remedy for sheep and cattle », *Brit. vet. J.* 1968, **124** (3): 116-25.
- FROYD (G.), « The efficacy of Oxyclozanide in heavy cattle », *Vet. Rec.* 1969, **85** (25): 705-07.
- HEDNER (S.), « Essais de traitement avec le Bilevon R et l'oxyclozanide en cas de distomatose », *Svensk. Veterinärtidn.*, 1968, **22**.
- HILDEBRANDT (J.) et ILMOLELIAN (L. L.), « Efficacy of Zanil (oxyclozanide) against immature and mature stages of *Fasciola gigantica* in experimentally infested sheep », *Berl. Munch. Tierärztl. Wschr.* 1968, **81** (9): 178-80.
- JONES (E. H.), « Fascioliasis and oxyclozanide », *Vet. Rec.* 1966, **79** (23): 716-17.
- KELSEY (F. H.), « Observations on the use of « Zanil » against liverfluke disease in wester ross », *Vet. Rec.* 1966, **78** (9): 303-04.
- REISS (L. L.) et BROZEIT (H. E.), « Möglichkeiten der großflächigen lebergelbe Kämpfung », *Tierärztl. Umsch.* 1968, **23**: 403-09.
- SINCLAIR (K. B.), « Recent advances in knowledge of pathogenesis and treatment of fascioliasis », *Vet. Rec.* 1968, **83** (24): 609.
- TARCZYNSKI (S.) et collab., « Therapeutic studies on fascioliasis in ruminants. I - Efficacy of Zanil (oxyclozanide) », *Medycyna Wet.*, 1969, **25**: 154-58.
- VAUGHAN (J. J.), « Preliminary field trials with oxyclozanide, a new fasciolicide », *Vet. Rec.* 1966, **79** (24): 720-23.
- WALLEY (J. K.), « Zanil » oxyclozanide in the treatment of the liver fluke *F. hepatica* in sheep and cattle », *Vet. Rec.* 1966, **78** (8): 267-76.