

## A propos de l'action du Bitin-S et du Bromophénophos sur les formes immatures de *Fasciola gigantica*

par M. GRABER, E. BIRGI et P. M. TRONCY (\*)

### RESUME

En pays tropical, le traitement des distomatoses récentes dues à des formes immatures de *Fasciola gigantica*, en migration dans le parenchyme hépatique, est difficile.

L'Acédist, chez le zébu, est inutilisable, car la dose habituelle (10-12,5 mg/kg) doit être plus que doublée et, dans ces conditions, le médicament risque de devenir dangereux pour la santé de l'animal.

Chez le mouton, le Bitin-S, quoique très efficace vers 40 mg/kg, ne devra pas être administré à des ovins en trop mauvais état.

Par contre, chez le zébu, le médicament est, en général, bien toléré. Pour des infestations de 8 à 13 semaines, la dose préconisée est de 40 mg/kg, avec un pourcentage d'efficacité supérieur à 90 p. 100. Celles de moins de 8 semaines exigent une posologie un peu plus élevée.

Le Bis (2-Hydroxy 3,5 Dichlorophényl) Sulfoxyde <sup>(1)</sup> est un médicament dont le pouvoir antidistomien est connu depuis les travaux d'ODA (1962) et d'UENO et Collab. (1964 a et b) au Japon, de GUILHON et GRABER (1966 et 1967) en France et en République du Tchad, de CHROUSTOVA et Collab. (1969) en Tchécoslovaquie et de DELAK et MAGUD (1968) en Pologne. La dose de 30 mg/kg permet, en général, la destruction et l'élimination des *Fasciola* adultes et mûres localisées dans les voies biliaires (canaux et vésicule) du mouton et du zébu.

Quant au Bromophénophos <sup>(2)</sup>, c'est un Ester phosphorique tétrabromé mis au point en Hollande par VAN DER MEER et POWWELS

(1969). Chez le mouton, il est actif sur les Distomes (*Fasciola hepatica* et *Fasciola gigantica*) à la dose de 16-20 mg/kg et, sur les immatures de 6 - 10 semaines, à des doses plus élevées de l'ordre de 22 à 25 mg/kg (KRUYT et VAN DER STEEN, 1969; GUILHON et GRABER (1970 a et b).

Chez les bovins, les chercheurs néerlandais (REINDEERS, 1969; KOOPMAN, 1969) obtiennent à 12 mg/kg de bons résultats, quel que soit l'âge des parasites (*Fasciola hepatica*).

Cependant, les renseignements obtenus en Afrique tropicale sont encore incomplets et un certain nombre de points demandent à être précisés. Ils concernent essentiellement, chez le mouton et chez le zébu, l'efficacité du Bitin-S à l'égard des jeunes Douves en migration dans le parenchyme hépatique et, chez le zébu, celle de l'Acédist. Le Trématode en cause est, dans tous les cas, *Fasciola gigantica*, espèce très répandue au Sud du Sahara.

(\*) Institut d'Elevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux - Laboratoire de Farcha - Fort-Lamy - République du Tchad; Service de Parasitologie - Ecole nationale vétérinaire de Lyon.

(1) Bitin-S.A.K.T. 501, Tanabé Pharmaceuticals; en France, Disto - 5 Cogra.

(2) Acédist I.S.T.

TABLEAU N° I

Action du Bitin-s sur les formes immatures de *Fasciola gigantica* du mouton.

Mouton N°	Doses mg/kg	Age des douves jours	Nombre de parasites retrouvés à l'autopsie		Efficacité
			Vivants	Morts	
1	40	42	0	5	Totale
2	40	49	0	6	Totale
3	60	49	0	13	Totale
4	25	56	55	0	Nulle
5	30	56	27	0	Nulle
6	25	75	14	44	75,8 p. 100
7	30	75	9	37	80 p. 100
8	40	75	0	45	Totale
9	40	91	1	19	95 p. 100

TABLEAU N°II

Action du Bitin-s sur les formes immatures de *Fasciola gigantica* du zébu.

Bouvillon N°	Doses mg/kg	Age des douves Jours	Nombre de parasites retrouvés à l'autopsie		Efficacité
			Vivants	Morts	
1	30	42	42	0	Nulle
2	40	42	91 (mouvements ralentis)	0	Nulle
3	60	42	0	84	Totale
4	30	56	57	58	50,4 p.100
5	40	56	2	98	98 p.100
6	60	56	0	93	Totale
7	30	71	0	144	Totale
8	40	71	0	107	Totale
9	60	71	0	107	Totale
10	30	91	15	89	85,5 p.100
11	40	91	12	70	85,3 p.100

TABLEAU N°III

Action de l'Acidist sur les formes immatures de *Fasciola gigantica* du zébu.

Bouvillon N°	Doses mg/kg	Age des douves Jours	Nombre de parasites retrouvés à l'autopsie		Efficacité
			Vivants	Morts	
1	20	43	77	0	Nulle
2	25	43	92	0	Nulle
3	15	55	266	0	Nulle
4	20	55	140	2	1,4 p.100
5	25	55	83	4	4,6 p.100
6	15	72	155	22	12,3 p.100
7	20	72	63	34	35 p.100
8	10	84	102	0	Nulle
9	10	84	88	3	3,3 p.100
10	10	104	0	31	Totale
11	10	103	0	18	Totale

## MATERIEL ET METHODE

Neuf moutons <sup>(3)</sup> de 23 à 36 kg et vingt-deux bouvillons de 114 à 257 kg ont été utilisés. Ils ont été achetés dans le nord-ouest du Tchad où la distomatose est peu fréquente. Pour plus de sécurité, les animaux ont été soumis à des séries d'examens coproscopiques qui se sont tous révélés négatifs.

Passé ce temps, les ovins ont reçu chacun 150 métacercaires de *Fasciola gigantica* âgées de 12 jours : ce nombre est inférieur à celui (200 métacercaires) que recommandent les techniques modernes d'infestation, techniques qui ont été codifiées et standardisées par BORAY (1963, 1969). Il a été finalement choisi en tenant compte de la faible résistance des moutons locaux à *Fasciola gigantica* et du rendement Douves/Métacercaires (Au Tchad, en moyenne 30,2 p. 100).

Pour les jeunes zébus, le chiffre de 500 Métacercaires par tête a été retenu : c'est le plus favorable et le rendement Douves-Métacercaires est de 28,7 p. 100 environ (Rap. Farcha, 1969).

La seconde partie du protocole est demeurée très classique : elle a été exposée en détail à différentes reprises (GUILHON, GRABER et BIRGI, 1970). Il est donc inutile d'y revenir. Les deux médicaments ont été administrés « à la bouteille », sans mise à la diète préalable. Le Bitin-S se présente sous l'aspect d'une poudre blanche renfermant 60 p. 100 de produit actif et l'Acédist sous la forme de bâtonnets de 4,5 g contenant 830 mg de produit de base.

## RESULTATS

Ils figurent aux tableaux 1, 2 et 3.

### 1. Bitin-S

#### 1. 1. Chez le mouton (Tableau n° 1)

La dose de 30 mg/kg recommandée par GUILHON et GRABER (1966) n'est valable que pour les Trématodes mûrs présents dans les voies biliaires. Le traitement des distomatoses récentes — de 6 à 13 semaines — exige une posologie légèrement plus élevée, de

l'ordre de 40 mg/kg <sup>(4)</sup>. Le pourcentage d'efficacité dépasse alors le seuil minimal de 90 p. 100, tel qu'il a été défini par BORAY (1969).

#### 1. 2. Chez le zébu (Tableau n° 2)

La dose de 30 mg/kg habituellement préconisée <sup>(5)</sup> ne détruit qu'une partie des Distomes immatures de 75 jours. En deçà, elle est totalement inactive.

Entre la 8<sup>e</sup> et la 13<sup>e</sup> semaine faisant suite à l'infestation initiale, la dose de 40 mg/kg, bien qu'irrégulièrement active, permet en moyenne l'élimination de plus de 90 p. 100 des parasites, ce qui est satisfaisant.

Pour les Trématodes âgés de 6 à 8 semaines, la posologie est comprise entre 40 et 60 mg/kg. Déjà, à 40 mg/kg, les mouvements des parasites placés dans de l'eau tiède sont fortement ralentis, surtout au niveau de leur région postérieure.

#### 1. 3. Toxicité

Le Bitin-S est capable de tuer l'ensemble des bouvillons mis en expérience vers 200 mg/kg et la totalité des moutons vers 250 mg/kg. Cependant, dans cette espèce, des accidents toxiques mortels peuvent se produire dès 100 mg/kg (deux morts sur onze - GRABER, 1967). Cet état de choses limite donc singulièrement l'emploi du Disto-5 chez les ovins des zones tropicales <sup>(6)</sup> qui, à certaines époques de l'année, sont souvent en mauvais état d'entretien (fin de la saison sèche-début de l'hivernage, c'est-à-dire d'avril à août).

En revanche, chez le zébu, le coefficient de sécurité est bien meilleur : selon la dose administrée, il varie de 3,6 à 6,6, ce qui, d'après les critères donnés par BORAY (1969), rend le médicament parfaitement utilisable dans l'espèce bovine, tant dans les pays chauds que dans les pays tempérés. C'est également l'opinion de GUILHON (1968).

### 2. Acedist

La lecture du Tableau n° 3 montre que le Bromophénophos, à la dose de 10-12,5 mg/kg

<sup>(4)</sup> Qui est celle indiquée par le fabricant.

<sup>(5)</sup> *Fasciola gigantica* adultes et mûres (14-16 semaines).

<sup>(6)</sup> Le mouton des zones tempérées semble moins sensible à l'anthelminthique.

<sup>(3)</sup> Dont deux agneaux infestés au Laboratoire de Parasitologie de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon.

n'est efficace que sur les *Fasciola* de 103-104 jours presque mûres qui ont quitté le parenchyme hépatique et sont parvenues dans les canaux biliaires : 4 jours après le traitement, on retrouve dans la vésicule des parasites morts, diaphanes et de couleur verdâtre. Leur utérus renferme un grand nombre d'œufs.

Sur les formes immatures de 42 à 75 jours, l'Acédist n'a que peu d'effets, même lorsque l'on double la dose (20-25 mg/kg).

Par ailleurs, l'anthelminthique semble assez mal supporté par le zébu africain. Les doses de 50,75 et 100 mg/kg sont toutes mortelles. Les animaux intoxiqués présentent de violentes coliques, un état de prostration intense et une abondante diarrhée. A l'autopsie, on note une forte congestion intestinale accompagnée parfois d'hémorragies multiples.

Dans ces conditions, le médicament n'a que des indications très restreintes, c'est-à-dire traitement de la distomatose chronique de plus de 100 jours, à l'exclusion des distomatoses récentes en cours d'évolution, les doses thérapeutiques se rapprochant alors dangereusement des doses toxiques mortelles.

Ces résultats sont très différents de ceux obtenus dans l'espèce ovine : en effet, chez le mouton, quelle qu'en soit l'origine (Europe-Afrique), le Bromophénophos, à la dose de 22-25 mg/kg, assure la destruction des Trématodes âgés de 6-10 semaines (GUILHON, GRABER et BARNABE, 1970; GUILHON, GRABER et BIRGI, 1970).

## CONCLUSIONS

Les auteurs étudient le pouvoir antidistomien de deux médicaments récents sur les formes immatures de *Fasciola gigantica* durant leur migration dans le parenchyme hépatique.

Après avoir procédé à l'infestation expérimentale de moutons et de bouvillons neufs à l'aide de Métacercaires âgées de 12 jours, ils constatent :

1. Que l'Acédist, chez le zébu du Tchad, est peu actif sur les Distomes de moins de 14 semaines : la dose habituelle (10-12,5 mg/kg) qui assure la destruction dans les voies biliaires des parasites adultes de plus de 100 jours doit, en effet, être plus que doublée. Dans ces conditions, l'écart entre la dose thérapeutique et la dose toxique est trop faible et des accidents mortels risquent de se produire.

2. Que, chez le mouton, le Bitin-S, très efficace à 40 mg/kg, doit être administré avec prudence, lorsque les animaux sont en mauvais état.

3. Que le même médicament, chez le zébu, est, en général, bien supporté : la marge de sécurité est largement suffisante. Les infestations de plus de 13 semaines exigent une dose de 30 mg/kg, celles de 8 à 13 semaines 40 mg/kg avec un pourcentage d'efficacité de plus de 90 p. 100 et celles de moins de 8 semaines, une posologie comprise entre 40 et 60 mg/kg.

## SUMMARY

### Efficiency of Bitin-S and Bromophenophos on immature *Fasciola gigantica*

In tropical countries, the treatment of recent fascioliasis (less than fourteen weeks) is difficult.

Acédist, in zebu cattle, is unserviceable, because the usual dose (10-12,5 mg/kg) must be more than doubled and, so, the drug might be toxic at neighbouring doses.

Bitin-S, which is very efficace in sheep (about 40 mg/kg) should not be administered to flocks in too poor condition. But, in zebu, this medication is generally well tolerated. For eight to thirteen weeks old flukes, the best dose is 40 mg/kg, with an efficiency more than 90 p. 100. Underneath, it must be lightly increased.

## RESUMEN

### A propósito de la acción del Bitin S y del Bromophenophos sobre las formas inmaduras de *Fasciola gigantica*

En región tropical, es difícil el tratamiento de las distomatosis

recientes causadas por formas inmaduras de *Fasciola gigantica* en migración en el parénquima hepático.

En el cebú, Acédist es inutilizable, por que se necesita más que doblar la dosis habitual (10-12,5 mg/kg) y, en estas condiciones, el medicamento puede hacerse peligroso para la salud del animal.

En la oveja, no se tendra que administrar el Bitin S, aunque sea muy eficaz una dosis de unos 40 mg/kg, en ovejas en demasiado malo estado.

En cambio, el cebú generalmente tolera bien el medicamento.

Es de 40 mg/kg la dosis preconizada para infestaciones de 8 a 13 semanas, con un porcentaje de eficacia superior a 90 p. 100. Las de menos de 8 semanas exigen una posología un poco más elevada.

## BIBLIOGRAPHIE

- BORAY (J.C.), « Standardization of techniques for pathological and anthelmintic studies with *Fasciola* spp », Proc. Symp. Evaluation of anthelmintics, Hanovre, 1963. Merck Sharp and Dohme, 1964, pp. 43-45.
- BORAY (J.C.), « Experimental fascioliasis in Australia », *Adv. Parasit.*, 1969, 7: 95-210.
- CHROUSTOVA (E.), WILLOMITZER (J.), BOROVANSKY (A.), « The testing of bis (2 hydroxy, 3,5-Dichlorophenyl) of Sulphoxide BH-S against fascioliasis of cattle », *Veterinaria Prague*, 1969, 11 (4): 287-302.
- DELAK (M.), MAGUD (I.), « Komparative prüfung der Fascioloziden wirkung von Zanil. Bitin-S und Bayer 91015 beim Rind », *Wiad. Parazyt.*, 1968, 14 (5-6): 659-66.
- EUZEBY (J.), « Données modernes concernant le traitement et la prophylaxie des helminthoses digestives des bovins », *Rev. Med. Vet.*, 1968, 119 (5): 475-516.
- GRABER (M.), Rapp. a. Lab. Farcha, 1967, 3: 128.
- GUILHON (J.), GRABER (M.), « Action du bis (2-Hydroxy-3,5, dichlorophényl) Sulfoxyde sur divers Trématodes parasites des ruminants », *Bull. Acad. vét. Fr.*, 1966, 39 (9): 307-12.
- GUILHON (J.), GRABER (M.), « Etude en milieu tropical du pouvoir anthelminthique du Bis (2-Hydroxy 3,5-Dichlorophényl) Sulfoxyde », *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1967, 20 (1): 87-104.
- GUILHON (J.) « Chimiothérapie spécifique de la fasciolose hépatique », *Wiad. Parazyt.*, 1968, 14 (5-6): 589-93.
- GUILHON (J.), GRABER (M.), BARNABE (R.), « Action fasciolicide d'un nouvel ester phosphorique tetrabromé et sa toxicité pour le mouton », *Bull. Acad. vét. Fr.*, 1970 43 (2): 67-73.
- GUILHON (J.), GRABER (M.), BIRGI (E.), « Etude du pouvoir anthelminthique du Bromophénophos à l'égard de divers endoparasites du mouton et du zébu de la République du Tchad », *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1970, 23 (2): 199-206.
- KOOPMAN (J.J.), « Field trials of anthelmintics against bovine fascioliasis. Report of the Dutch committee of animal health (on Hexachlorophène, Menichlophan and Acédist) », *Tijdschr. Diergeneesk.*, 1969, 94, 1393-1408.
- KRUYT (W.), VAN DER STEEN (E.J.), « Experiments with a new anthelmintic against the liver-fluke », *Tijdschr. Diergeneesk.*, 1969, 94, 308-23.
- ODA (A.), « Treatment of Liver-fluke infection in cattle with A.K.T. 501 (Bitin-S) », Nakakambara Livestock Hyg. Serv. Cent., 1962.
- Rapp. a. Lab. Farcha, 1969. Pp. 256-78.
- REINDEERS (J.S.), « Field trials in cows of a new drug against Distomatosis (PH 1882); comparison with Hexachlorophène and testing for side effects », *Tijdschr. Diergeneesk.*, 1969, 94, 324-30.
- UENO (H.), WATANABE (S.), FUJITA (J.), « Anthelmintic activity of chlorinated Diphenyl Sulfides and related compounds of the Liver-fluke. *Fasciola gigantica* in experimentally infected rabbits », *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart. Tokyo*, 1964, 4 (2): 77-85.
- UENO (H.), WATANABE (S.), FUJITA (J.), « Comparison of the anthelmintic effects of Chlorinated Diphenyl Sulfides and their Methane Derivative in the Liver-fluke *Fasciola gigantica* on rabbits and sheep », *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart. Tokyo*, 1964, 4 (3): 168-66.
- VAN DER MEER (S.), POWWELS (H.), "4,4',6,6' tetrabromo-2,2'-Biphenyldiol mono (Dihydrogen phosphate), a new agent for combating distomatosis », *J. Med. Chem.*, 1969, 12, 534.