

Le Rafoxanide (*) dans le traitement de la fasciolose à *Fasciola gigantica* chez le Zébu du Tchad

par P. M. TRONCY (**) et N. VASSEAU-MARTIN (**)

RÉSUMÉ

Le Rafoxanide est un antidistomien qui a été expérimenté au Laboratoire de Farcha (Tchad) après infestation artificielle par *F. gigantica*, de Zébus pris dans les conditions habituelles du Sahel. Contre les Douves adultes, les doses de 2,5, 3,75 et 5 mg/kg ont été testées et le médicament s'est révélé intéressant dès la dose de 2,5 mg/kg. Contre les Douves immatures, on a testé les doses de 5, 7,5 et 10 mg/kg. Cette dernière dose s'est révélée la plus active ; dès 5 mg/kg, on note une activité proche de 50 p. 100 par rapport à des témoins. La toxicité du médicament est évidente à la dose de 60 mg/kg et au-delà.

INTRODUCTION

Au Tchad, la fasciolose bovine à *Fasciola gigantica* atteint 1/3 du cheptel, avec des taux bien supérieurs dans certaines zones, où elle entraîne parfois des mortalités soudaines et catastrophiques dans des troupeaux soumis à une infestation sévère.

Il est donc très important de pouvoir disposer de fasciolicides efficaces, bon marché, peu toxiques, et qui puissent être distribués dans les conditions de la pratique en zone sahélo-soudanienne sans aucune préparation préalable, en une seule intervention, sans dosage préliminaire et sans risque de perte du produit actif.

Le Rafoxanide ou 3,5-diiodo-3'-chloro-4'-(p-chloro-phenoxy)-salicylanilide a été expérimenté pour la première fois en 1969 à la fois par MROZIK et collab. (15) et par BORAY (2), puis par plusieurs autres auteurs, travaillant le plus

souvent sur des moutons, et testant le produit contre *F. hepatica* (5, 6, 14, 18). BOUCHET et collab. (3) à Madagascar, SNIJDERS et collab. (19), HORAK et collab. (12) en Angola et en R. S. A., ont testé le produit contre la grande douve africaine, *Fasciola gigantica*, sur des zébus ou des moutons, infestés artificiellement ou naturellement.

La présente étude avait pour but :

1) de rechercher une dose minimale à préconiser, au Tchad, sachant qu'il est toujours beaucoup plus difficile d'éliminer les douves immatures en cours de migration dans le parenchyme hépatique, que les douves adultes fixées dans les canaux biliaires ;

2) Juger de l'innocuité du produit, compte tenu des possibilités restreintes d'évaluation du poids des sujets en brousse, ainsi que des risques de surdosage (intervention répétée par erreur sur un même animal) lorsqu'un grand troupeau est traité en totalité dans un même enclos. En outre, le médicament devant être confié à des gens peu expérimentés, il est essentiel d'éliminer les risques d'accident en cas d'erreur.

(*) Commercialisé par MERCK SHARP et DOHME, sous les noms de « Flukanide », « Ranide », et en association avec le Thiabendazole : « Ranizole ».

(**) I. E. M. V. T. Laboratoire de Farcha, B. P. 433, N'djamena (ex Fort-Lamy), Tchad.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Les parasites

a) L'infestation des sujets d'expérience a été réalisée artificiellement. Les métacercaires de *Fasciola gigantica* ont été obtenues grâce à un élevage de *Lymnaea natalensis* entretenu au laboratoire ; les lymnées sont infestées par des œufs de douves recueillis à l'abattoir chez des animaux parasités. Les métacercaires sont obtenues, lors de leur émission, sur un support en papier de cellophane, ce qui permet de les compter facilement.

b) Pour contrôler les résultats, tous les sujets d'expérience ont été autopsiés, et leur foie examiné avec soin (8).

II. Les animaux d'expérience

Les sujets utilisés étaient de jeunes zébus de

1 à 2 ans, pesant de 121 à 201 kg. Ils furent vaccinés (peste et péripneumonie) à leur arrivée au laboratoire, vermifugés par un nématodocide, et mis en observation pendant 1 mois, au cours duquel fut contrôlée l'absence de fasciolose par 3 coproscopies.

III. Le protocole d'essai

a) Essai d'efficacité

Chaque sujet reçut 500 métacercaires par voie buccale. Le rendement moyen fut de 18 p. 100, ce qui est plus faible que les valeurs indiquées par GRABER et collab. (8) : 28 p. 100. Comme l'indique le tableau n° I, il fut convenu d'essayer le médicament :

— d'une part, sur des douves immatures de 56 jours (*), aux doses de 5 mg/kg, 7,5 mg/kg et

(*) La période prépatente de l'infestation est plus longue avec *F. gigantica* qu'avec *F. hepatica*.

TABLEAU N° I

Date de traitement après l'infestation	Doses mg/kg	Abattage	Nombre de parasites à l'autopsie			Total des parasites	Taux de réduction			
			Etat des douves	3 sujets/lot						
				1er	2e			3e		
140 jours	2,5	+ 28 jours	vivantes	0	0 ⁽⁺⁾	0	0	100 p. 100		
			mortes	6	0 ⁽⁺⁾	11			17	
	3,75		vivantes	0	0	0	0		0	100 p. 100
			mortes	2	6	1	9			
	5		vivantes	0	0	0	0		0	100 p. 100
			mortes	7	3	4	14			
Témoins	168 jours	vivantes	38	72	52	162	-			
		mortes	0	0	0	0				
56 jours	5	+ 28 jours	vivantes	10	25	19	54	48,07 p.100		
			mortes	0	0	0	0			
	7,5		vivantes	6	17	3	26	75 p.100		
			mortes	10	0	0	10			
	10		vivantes	0	7	7	14	86,53 p.100		
			mortes	3	2	1	6			
Témoins	84 jours	vivantes	45	33	26	104	-			
		mortes	0	0	0	0				

(+) L'absence de Douves, vivantes ou mortes, chez ce sujet traité avec la plus faible dose est assez troublante parce qu'elle suggère un échec de l'infestation. On ne peut toutefois pas du tout exclure que la négativation ne soit le fait du traitement.

10 mg/kg. Pour chacune de ces posologies, 3 zébus furent infestés, et abattus 28 jours après traitement. En outre, 3 témoins infestés et non traités, furent sacrifiés, 84 jours (56 j + 28 j) après leur infestation ;

— d'autre part, sur des douves adultes de 140 jours aux doses de 2,5 mg/kg, 3,75 mg/kg et 5 mg/kg. Cette partie de l'essai fut conduite de la même façon que la précédente.

b) Essai de toxicité

Pour évaluer le coefficient thérapeutique du Rafoxanide et après un pré-essai sur 2 sujets ayant reçu, sans présenter de troubles, 40 mg/kg de produit actif, il fut convenu d'administrer des doses croissantes à 6 sujets qui reçurent respectivement : 40 mg/kg, 60 mg/kg, 80 mg/kg, 120 mg/kg, 160 mg/kg et 200 mg/kg.

IV. Choix d'une méthode d'interprétation des résultats

La méthode d'interprétation la plus courante de l'activité d'un douvicide est celle qui consiste à comparer le nombre de parasites retrouvés à l'autopsie chez les animaux traités à celui que l'on retrouve chez les animaux témoins. (*Standardized chemotherapeutical test* de BORAY (2)). GRABER et collab. (8) reprochent très justement à cette méthode de n'être pas fidèle. En effet, le « rendement » des infestations est très hétérogène d'un individu à l'autre, de telle sorte que si le lot témoin produit un nombre de douves plus grand que les lots testés, l'activité du médicament est surévaluée ; et, au contraire, si les lots testés étaient très parasités par rapport aux témoins, un antidiostomien valable risque d'être injustement déprécié. C'est aussi pour cette raison que de nombreux auteurs conseillent de comparer entre elles les moyennes géométriques des infestations pour chaque lot (c'est-à-dire la racine n^{me} des n valeurs observées) et non pas les moyennes arithmétiques. Nous avons eu l'occasion de constater (20) que cette méthode n'avait d'intérêt qu'en cas d'infestations fortes, les résultats obtenus avec des infestations faibles conduisant à sous-estimer la valeur du médicament.

GRABER et collab. proposent de tourner cette difficulté en abattant les animaux 4 jours après traitement, de façon à pouvoir comparer le nombre des douves mortes, qui n'ont pas encore pu être lysées ou expulsées, au nombre des douves vivantes, et ainsi obtenir des résultats absolument

incontestables. Cette méthode est valable lorsque l'antidiostomien a une action rapide et brève.

Le Rafoxanide est un antidiostomien dont la rémanence est grande ; et pour bien apprécier son efficacité, il faut attendre qu'il soit éliminé de l'organisme de l'animal traité, c'est-à-dire au moins 28 jours. Dans ces conditions, la méthode de GRABER est inutilisable car de nombreuses douves mortes ont nécessairement déjà disparu au moment de l'abattage. C'est pourquoi nous avons utilisé la méthode « classique » en connaissant sa valeur et ses limites.

RÉSULTATS

I. Action sur les *Fasciola* adultes

Le tableau n° I résume nos observations.

a) Aux 3 dosages essayés : 2,5 mg/kg, 3,75 mg/kg et 5 mg/kg, le pourcentage de réduction des douves vivantes par rapport aux témoins est de 100 p. 100.

On peut rapprocher ces chiffres de ceux que donnent les auteurs qui ont testé le Rafoxanide contre les adultes de *F. hepatica* et de *F. gigantica*.

— A 2 mg/kg, sur *F. hepatica* du bœuf, ARRU et DEINA (1) indiquent que le médicament n'est que « partiellement efficace ».

— A 2,5 mg/kg, sur *F. hepatica* du mouton, CAMPBELL et HOTSON (5) trouvent une efficacité de 97 p. 100.

— A 3,75 mg/kg, sur *F. hepatica* du mouton, LEIMBACHER (14) travaillant en infestation naturelle et sur le terrain, note l'excellente efficacité du produit sur les douves adultes.

— A 5 mg/kg, CAMPBELL et collab. (6) indiquent une efficacité supérieure à 90 p. 100 sur des moutons infestés par *F. hepatica* et ROSS (18), 99 p. 100.

— Au même dosage, KNAPP et PRESIDENTE (13) sur *F. hepatica* du bœuf, trouvent une efficacité de 100 p. 100.

— A 5 mg/kg également, HORAK et collab. (12) contre *F. gigantica* du mouton, indiquent une efficacité de 100 p. 100.

— BOUCHET et collab. (3) chez le zébu, toujours à la même dose et contre *F. gigantica*, indiquent un taux d'efficacité de 96,8 p. 100.

— Enfin à 7,5 mg/kg, tous les auteurs s'accordent pour estimer que le médicament est efficace à 100 p. 100.

b) Chez 8 sujets du test, nous avons pu collecter des douves mortes (blanchâtres, jaunâtres ou brunes : probablement colorées par des sels biliaires). Cela corrobore une constatation de SNIJDERS et collab. (19) qui disent avoir rencontré chez le mouton des douves mortes 31 jours après traitement. Selon GRABER et collab. (7) les douves mortes s'éliminent du foie (lyse ou expulsion) en 11-12 jours. Ces faits semblent indiquer une rémanence très grande du produit.

Ce fait présente un intérêt certain dans la lutte contre la fasciolose, puisque se maintient longtemps dans l'organisme un taux de produit actif suffisant pour intervenir sur des douves en voie de maturation qu'un médicament à action brève ne pourrait atteindre. Naturellement, il faut, pour ce faire, utiliser des doses suffisamment élevées au départ.

II. Action sur les *Fasciola* immatures de 56 jours

a) Pourcentage de réduction par rapport aux témoins

Le tableau n° I résume les observations.

A 5 mg/kg, la réduction est de 48,07 p. 100 ; à 7,5 mg/kg elle est de 75 p. 100 et à 10 mg/kg de 86,53 p. 100.

Ces chiffres sont à rapprocher de ceux que donnent les auteurs ayant testé le Rafoxanide sur des *F. gigantica* immatures (*).

— BOUCHET et collab. (3) qui utilisaient une préparation de Rafoxanide à 11,34 p. 100 ont testé des doses nettement plus fortes contre des douves de 56 jours : 15 mg/kg (taux de réduction : 92,1 p. 100) et 20 mg/kg (taux de réduction : 98,5 p. 100).

— HORAK et collab. (12) travaillant avec des moutons sur des douves de 50 jours et 75 jours trouvent à 7,5 mg/kg un taux de réduction respectivement de 90,9 et 100 p. 100. Ils intervenaient par administration intraruminale du médicament à l'aide d'un trocard.

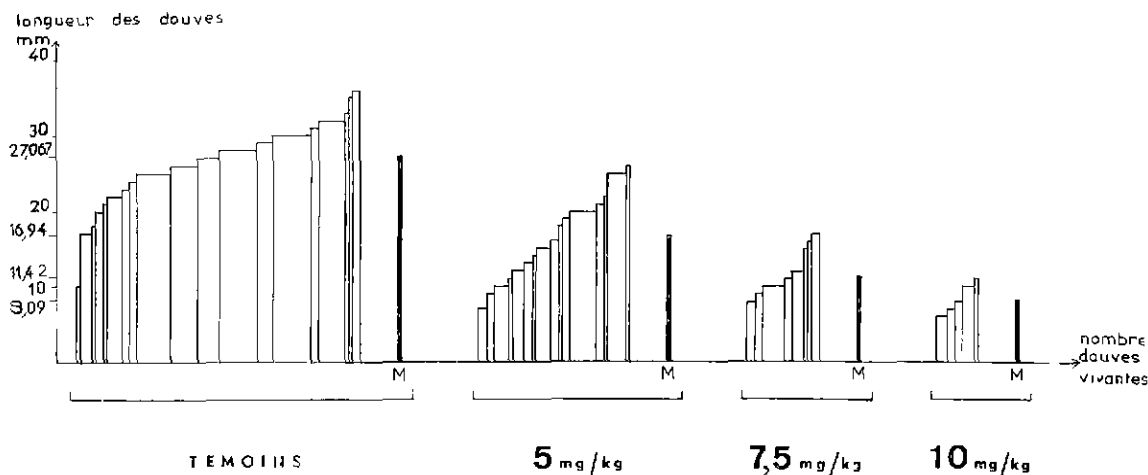
b) Influence sur la croissance des douves immatures vivantes

Le graphique n° 1 a été réalisé de manière à montrer à la fois la diminution du nombre des douves vivantes recueillies chez des animaux traités par rapport aux témoins, et la diminution de la taille de celles-ci à mesure que les doses s'accroissent.

Chaque rectangle représente, en ordonnées, la longueur des douves et en abscisses, le nombre des individus de la même taille pour chaque dosage. Les moyennes des tailles sont représentées par le trait épais marqué « M ». A 5 mg/kg, la dimen-

(*) Rappelons qu'il est difficile de comparer les résultats obtenus sur des immatures de *F. hepatica* avec ceux qu'on trouve pour *F. gigantica*, cette dernière espèce ayant un cycle biologique sensiblement plus lent que la première.

GRAPHIQUE N°1



sion moyenne « M » des douves retrouvées vivantes après 84 jours (56 j + 28 j) est de 16,94 mm ; à 7,5 mg/kg, 11,433 mm ; à 10 mg/kg, 8,09 mm ; enfin chez les témoins, 27,07 mm.

Le médicament, lorsqu'il n'est pas léthal, est donc néfaste à la croissance des douves. Cette remarque avait déjà été faite par GUILHON et collab. (10) et par PRESIDENTE et KNAPP (16) avec *F. hepatica*, ainsi que par HORAK et collab. (12) avec *F. gigantica* (ces derniers auteurs estiment que le phénomène diminue le rôle pathogène des vers).

III. Action sur les autres parasites

1) L'activité du Rafoxanide sur les parasites autres que *F. gigantica* n'a pas été systématiquement recherchée. Cependant, les constatations suivantes ont été faites : des Schistosomes vivants ont été collectés chez un animal ayant servi au test de toxicité à 40 mg/kg et une Filaire aortique vivante a été récoltée chez un sujet traité à 7,5 mg/kg.

2) HORAK et collab. (12) ont étudié l'activité du Rafoxanide contre plusieurs vers et leurs conclusions sont les suivantes :

— il élimine 92,8 p. 100 des immatures de *Paramphistomum microbothrium*, à la dose de 15 mg/kg chez le mouton ;

— à tous les stades de leur développement, chez les bovins et les moutons et à la dose de 7,5 mg/kg, il élimine plus de 90 p. 100 des *Haemoncus* spp. ;

— chez le mouton, à la même dose, il élimine plus de 90 p. 100 des adultes de *Gaigeria pachycoelis* et 85 p. 100 des *Chabertia ovina*.

3) D'autre part, RONCALLI et collab. (16) ont montré qu'il éliminait les larves du 1^{er}, 2^e et 3^e stade de l'œstre du mouton (*Oestrus ovis*) à plus de 94 p. 100 pour une posologie de 7,5 mg/kg et totalement à 10 mg/kg. Ces résultats ont été précisés par BOUCHET et collab. (4) qui estiment qu'à 7,5 mg/kg comme à 10 mg/kg, le pourcentage d'élimination des parasites est égal ou supérieur à 98 p. 100.

IV. Essai de toxicité

La toxicité du Rafoxanide a rarement été testée chez les Bovidés.

— MROZIK et collab. (15) constatent que les

bovins peuvent supporter une dose de 150 mg/kg, répétée tous les mois pendant 3 mois, sans présenter de signes d'intoxication.

— SNIJDERS et collab. (19) donnent 20 mg/kg de Rafoxanide à des zébus sans constater aucun trouble.

Résultats des observations faites au Laboratoire de Farcha :

L'essai a été réalisé sur des animaux placés dans des conditions normales de nourriture et d'abreuvement, mais en médiocre état d'entretien pour rester dans les conditions de la pratique courante au Tchad.

Trois sujets ont reçu une dose correspondante à 40 mg/kg de poids vif sans qu'aucun trouble n'apparaisse.

Un sujet traité à 60 mg/kg a été atteint de cécité définitive après 7 jours.

Pour les animaux traités aux doses respectives de 80, 120, 160 et 200 mg/kg, la mort rapide a été la règle après une période de prostration dont la longueur a été inversement proportionnelle au dosage.

Discussion :

a) Ces résultats sont sensiblement plus « pessimistes » que ceux de MROZIK chez les bovins.

b) Chez le mouton, MROZIK avait noté, au-delà de 100 mg/kg, des signes de toxicité oculaire. Nous avons eu un seul animal aveugle, sans autres symptômes à 60 mg/kg.

c) C'est surtout aux remarques faites par GUILHON et collab. (9) chez le mouton que nous pouvons comparer nos résultats.

Ces auteurs constatent :

— que les jeunes moutons résistent à des doses élevées : 70 à 700 mg/kg ;

— que les vieux sujets de réforme résistent, avec quelques symptômes sérieux, à la dose de 250 mg/kg ;

— qu'une cécité persistante s'est déclarée chez 2 sujets traités respectivement à 40 et 150 mg/kg.

Les doses toxiques nous paraissent beaucoup plus vite atteintes chez le zébu — du moins chez des animaux vivant dans les conditions sahéliennes — que chez les moutons de France.

Dans les conditions expérimentales indiquées, la dose de Rafoxanide à ne pas dépasser se

situe donc aux alentours de 50 mg/kg, soit plus de 6 fois la dose thérapeutique standard (7,5 mg/kg).

CONCLUSION

I. Considérations générales

Cet essai du Rafoxanide chez des zébus du Tchad infestés artificiellement par *Fasciola gigantica* a montré :

1. Que le médicament est « très efficace » (*) sur les *Fasciola* adultes, aux doses de 2,5 mg/kg, 3,75 mg/kg et 5 mg/kg. A la dose de 2,5 mg/kg, le coefficient thérapeutique, si on considère que la dose maximale tolérable sans incident est de 50 mg/kg, se situe aux environs de 20, ce qui est très intéressant. Toutefois, cette faible posologie n'ayant encore été que rarement testée demande à être confirmée par d'autres essais.

2. Que, sur les *Fasciola* de 8 semaines, il est « très efficace » (*) à la dose de 10 mg/kg (coefficient thérapeutique : 5) ; « efficace » (**) à la dose de 7,5 mg/kg (coefficient thérapeutique > 6), et « partiellement efficace » (***) à la dose de 5 mg/kg (coefficient thérapeutique : 10).

II. Considérations pratiques

Le problème de l'élimination des douves dans un élevage est dominé par les impératifs économiques. Pour qu'un anthelminthique soit « rentable », il n'est pas obligatoire que le pourcentage d'élimination des parasites tende vers la limite théorique de 100 p. 100.

Cela est particulièrement vrai dans la région qui nous préoccupe, où il est absolument exclu de faire disparaître la distomatose ; vouloir déparasiter entièrement les animaux serait inu-

tile et coûteux car les réinfestations sont presque permanentes. Il est bien préférable de chercher une posologie moyenne visant à diminuer la charge parasitaire, pour que la santé des sujets, leur résistance aux épizooties malgré les conditions climatiques, et ainsi leurs performances, soient acceptables.

Il y a donc une posologie à choisir en fonction de ce que l'on veut obtenir, et tenant compte du coût du médicament, de son efficacité sur les parasites immatures et les adultes, et de son coefficient thérapeutique.

a) Dans les élevages nomades et transhumants du Sahel, la manipulation des animaux est toujours exceptionnelle. Aussi, faut-il rechercher à éliminer avec une dose minimale, le plus grand nombre de parasites en 1 seule fois, c'est-à-dire toutes les douves adultes et au moins 50 p. 100 des immatures. C'est pourquoi nous conseillons la dose de 5 mg/kg, 1 fois par an, pour les traitements systématiques.

b) Dans le cas où une manipulation fréquente des animaux est possible (ranch d'élevage avec de nombreux bouviers), il peut être intéressant de traiter en ne visant que les douves adultes, et en procédant plusieurs fois dans l'année. Dans ce cas, des doses très faibles : 3,75 mg/kg, ou même 2,5 mg/kg peuvent être préconisées (à 2,5 mg/kg : sous réserve de confirmations ultérieures quant à la valeur de cette posologie). Le médicament sera alors administré 3 fois par an, tous les 4 mois environ : en fin de saison sèche, en fin de saison des pluies, en milieu de saison sèche.

c) Enfin, dans les cas exceptionnels d'animaux d'embouche, dont le croît doit être maximal dans le temps le plus court possible, ainsi que lorsqu'on se propose d'assainir une zone bien délimitée et non soumise à recontaminations par d'autres animaux domestiques ou sauvages, des posologies allant de 7,5 mg/kg à 15 mg/kg pourront être suggérées.

(*) Elimine plus de 80 p. 100 des parasites,
 (**) Elimine plus de 60 p. 100 des parasites,
 (***) Elimine moins de 60 p. 100 des parasites.
 (Terminologie de HARROW (11)).

SUMMARY

Rafoxanide for treatment of *Fasciola gigantica* infection in zebu cattle in Chad

Rafoxanide is a fasciolicide which has been tested at the Farcha Laboratory (Chad) after artificial infestations with *F. gigantica*, on Zebu-cattle in usual conditions of the Sahel. Against mature Flukes, dosage rates of 2.5, 3.75 and 5 mg/kg have been tried, and the drug showed a good efficacy at a dose as low as 2.5 mg/kg bodyweight. Against immature Flukes, doses of 5, 7.5 and 10 mg/kg have been tested. This last dosage is the most effective ; at a dosage of 5 mg/kg, the effectiveness is nearly 50 p. 100 compared with infected control cattle. Toxicity is obvious at dose-level of 60 mg/kg and over.

RESUMEN

**Rafoxanide en el tratamiento de la fascioliasis con
Fasciola gigantica en el cebú de Chad**

En el laboratorio de Farcha (Chad), se experimentó el Rafoxanide administrado en cebues, criados en las condiciones habituales de Sahel, y artificialmente infestados con *F. gigantica*. Se experimentaron las dosis de 2,5, 3,75 y 5 mg/kg contra los distomos adultos. A partir de la dosis de 2,5 mg/kg, el medicamento fue eficaz. Contra los distomos inmaduros, se experimentaron las dosis de 5, 7,5 y 10 mg/kg. La última fue más eficaz.

A partir de 5 mg/kg se nota una actividad cerca de 50 p. 100 en relación con los testigos.

En dosis de 60 mg/kg y más, el medicamento es toxico.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARRU (E.) et DEIANA (S.). Action of Rafoxanide in *Fasciola hepatica* infection in cattle. *Atti Soc. ital. Sci. vet.*, 1970, **24** : 552-553.
2. BORAY (J. C.). Experimental fascioliasis in Australia. *Adv. Parasit.*, 1969, **7** : 95-210.
3. BOUCHET (A.), DAYNES (P.) et BIRGI (E.). Etude de l'action anthelminthique d'un dérivé halogéné de la Salicylanilide vis-à-vis de *Fasciola gigantica*. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1971, **24** (4) : 543-549.
4. BOUCHET (A.), DUPRÉ (J. J.) et RAKOTZANANY (E.). Traitement de l'œstrose ovine. II. Essais réalisés avec le Rafoxanide. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1974, **27** (3) : 281-284.
5. CAMPBELL (N. J.) et HOTSON (I. K.) The anthelmintic efficiency of Clioxanide and Rafoxanide as two salicylanilide anthelmintics against 7 and 12 week-old *Fasciola hepatica* in sheep. *Aust. vet. J.*, 1971, **47** : 5-8.
6. CAMPBELL (W. C.), OSTLIND (D. A.), RIEK (R. F.) et YAKSTIS (J. J.). New agent for treatment of fascioliasis. *Am. Soc. Parasitol.*, 44th Ann. Mtg. Washington, D. C., Nov. 1969 : 66.
7. GRABER (M.), EUZEBY (J.) et BIRGI (E.). Essais de traitement en Afrique tropicale, de la distomatose hépatobiliaire du Zébu à *Fasciola gigantica*. Valeur du Bilevon-R. Bayer. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1970, **23** (3) : 337-345.
8. GRABER (M.), EUZEBY (J.) et BIRGI (E.). Méthodes permettant d'évaluer le pouvoir anthelminthique de divers médicaments à l'égard des formes immatures de *Fasciola gigantica*. *Bull. Epizoot. Dis Afr.*, 1971, **19** (1) : 61-66.
9. GUILHON (J. F.), JOLIVET (G.) et BARNABÉ (R.). Etude de la toxicité aiguë, pour le mouton, d'un nouveau fasciolicide : le 3,5-diiodo-3'-chloro-4'-(p-chlorophénoxy)-salicylanilide. *Bull. Acad. vét. Fr.*, 1971, **44** (1) : 33-37.
10. GUILHON (J. F.), JOLIVET (G.) et CAILLER (R. I.). Activité du 3,5-diiodo-3'-chloro-4'-(p-chlorophénoxy)-salicylanilide sur les formes immatures de *Fasciola hepatica*. *Bull. Acad. vét. Fr.*, 1970, **43** (10) : 419-426.
11. HARROW (W. T.). Methods of testing anthelmintics. *Vet. Rec.*, 1967, **80** (15) : 484.
12. HORAK (I. G.), SNIJDERS (A. J.) et LOUW (J. P.). Trials with Rafoxanide-5. Efficacy studies against *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*, *Paramphistomum microbothrium* and various nematodes in sheep. *J. S. Afr. vet. Ass.*, 1972, **43** (4) : 397-403.
13. KNAPP (S. E.) et PRESIDENTE (J. A.). Efficacy of Rafoxanide against natural *Fasciola hepatica* infections in cattle. *Am. J. vet. Res.*, 1971, **32** (8) : 1289-1291.
14. LEIMBACHER (F.). Compte-rendu d'une expérimentation sur l'efficacité chez les ovins d'un douvicide récent, le Rafoxanide (Ranide) expérimenté dans la Haute-Vienne en 1970-1971. *Rev. Méd. vét.*, 1972, **123** (11) : 1463-1475.
15. MROZIK (H.), JONES (H.), FRIEDMAN (J.), et collab. A. new agent for the treatment of liver Fluke infection (*Fascioliasis*). *Experientia*, 1969, **25** : 883
16. PRESIDENTE (J. A.) et KNAPP (S. E.). Anthelmintic effect of Rafoxanide against immature *Fasciola hepatica* in calves. *Am. J. vet. Res.*, 1972, **33** (8) : 1603-1610.
17. RONCALLI (R. A.), BARBOSA (A.) et FERNANDEZ (F. J.). The efficacy of Rafoxanide against the larval stages of *Oestrus ovis* in sheep. *Vet. Rec.*, 1971, **88** : 289-290.
18. ROSS (D. B.). Treatment of experimental *Fasciola hepatica* infection in sheep with Rafoxanide. *Vet. Rec.*, 1970, **87** : 110-111.
19. SNIJDERS (A. J.), LOUW (J. P.) et SER-RANO (M. H.). Trials with Rafoxanide. 1. *Fasciola gigantica* in cattle in Angola. *J. S. Afr. Vet. med. Ass.*, 1971, **42** (3) : 249-251.
20. TRONCY (P. M.) et OUMATE (O.). Emploi du Tartrate de Morantel chez le Zébu du Tchad. 1. Action sur les *Strongylidae*. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1973, **26** (2) : 189-198.