

P. Delatour ¹
 A. Oushine ²
 M. Kessabi ²

Pharmacocinétique de l'oxfendazole et du fébantel chez le dromadaire (*Camelus dromedarius*)

Quatre animaux ont reçu une dose orale unique de 7,5 mg d'oxfendazole/kg de poids vif et deux animaux ont reçu du fébantel à la même posologie. Les concentrations plasmatiques des métabolites sont déterminées dans le temps par chromatographie liquide à haute performance. Les caractéristiques cinétiques du métabolite actif (C) laissent penser que la biodisponibilité de l'oxfendazole est plus élevée que celle du fébantel dont la métabolisation est plus rapide. Des comparaisons sont établies avec les ovins et les bovins. *Mots clés* : Dromadaire - Anthelminthique - Oxfendazole - Fébantel - Pharmacocinétique.

INTRODUCTION

Le dromadaire (*Camelus dromedarius*) constitue une population estimée pour l'Afrique à environ 1 250 000 individus. En de nombreuses régions, tout en fournissant du travail, il représente l'essentiel des ressources en viande et en lait. Il contribue donc au maintien des populations humaines en régions agricoles. Les connaissances actuelles concernant cet animal récemment domestiqué sont abondantes (16), mais comportent cependant de nombreuses lacunes. Concernant plus particulièrement la thérapeutique anthelminthique, des essais d'efficacité ont été rapportés à propos du thia-bendazole (2), du thiophanate (10), du tétramisole (12), du nitroxinyl (9), de la méthyridine (17), du morantel (18), du mébendazole (19) et du parabendazole (4).

Le métabolisme de l'oxfendazole et du fébantel a été exploré chez les ruminants (3, 6), on sait que le fébantel est en fait une pro-drogue convertie *in vivo* en oxfendazole, ce dernier pouvant être considéré comme le principe actif. Il en résulte une grande parenté métabolique entre les deux anthelminthiques (Fig. 1) qui ont donc le même mécanisme d'action antiparasitaire.

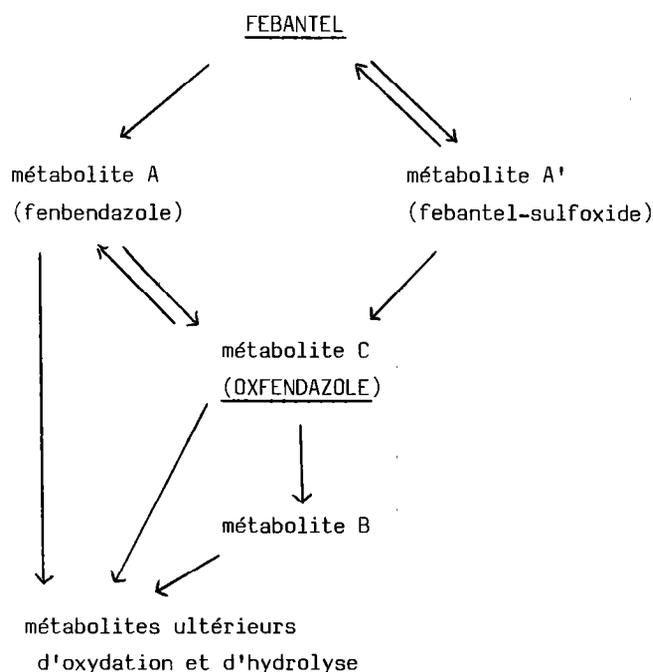


Fig. 1 : Relations métaboliques entre le fébantel et l'oxfendazole.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Sept chameaux (*Camelus dromedarius*) en bonne santé clinique, pesant environ 300 kg, ont été choisis pour cette expérimentation. Les animaux 1 et 2 ont reçu une dose orale unique de 7,5 mg de fébantel/kg de poids vif (Rintal N.D. Pâte); l'animal 3 a reçu une dose de 25 mg de fébantel/kg de poids vif; les animaux 4, 5, 6 et 7 ont reçu une dose orale unique de 7,5 mg d'oxfendazole/kg de poids vif (Synanthic N.D. 9,06). Pendant toute la durée des essais, les animaux sont entretenus dans un local frais; la nourriture et l'eau sont distribuées à volonté.

Le programme des prélèvements sanguins, la technique d'extraction des métabolites à partir du plasma ainsi que la technique de leur quantification par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ont été décrits antérieurement (8).

1. Ecole nationale vétérinaire de Lyon, Laboratoire de Biochimie, BP 31, 69752 Charbonnières, France.

2. Institut Hassan-II, Section vétérinaire, Laboratoire d'Anatomie et de Pharmacie, BP 704, Rabat, Maroc.

RÉSULTATS

Ils sont rassemblés dans le tableau I et dans les figures 2 et 3. On constate les faits suivants.

• Après traitement par oxfendazole, le comportement pharmacocinétique est très comparable d'un animal à

l'autre. Deux métabolites sont détectés : le composé inchangé qui culmine à 0,14 µg/ml à la 24^e heure, et le métabolite sulfone, B, culminant à 0,05 µg/ml à la 48^e heure. Tous deux disparaissent à la 84^e heure. Le métabolite de S-réduction, A, n'est mis en évidence (seuil de détection : 0,01 µg/ml) chez aucun animal.

• Après administration de 7,5 mg/kg de poids vif de fébantel, on observe les mêmes quatre métabolites

TABLEAU I Cinétique de l'oxfendazole (OXF) et du fébantel (FEB) chez le dromadaire.

	3	6	9	12	18	24	36	48	60	72	84
	Oxfendazole 7,5 mg/kg										
Animal n° 4											
OXF	—	0.05	0.09	0.10	0.13	0.15	0.13	0.10	0.06	—	—
met. B	—	—	—	—	—	0.03	0.05	0.05	0.03	—	—
Animal n° 5											
OXF	—	0.01	0.03	0.04	0.08	0.14	0.17	0.15	0.12	0.07	0.03
met. B	—	—	—	0.02	0.05	0.05	0.06	0.06	0.04	0.03	0.02
Animal n° 6											
OXF	—	0.03	0.08	0.08	0.10	0.14	0.13	0.07	0.03	—	—
met. B	—	—	—	—	—	0.03	0.05	0.06	0.03	0.02	—
Animal n° 7											
OXF	—	0.03	0.05	0.07	0.11	0.15	0.15	0.12	0.06	0.03	—
met. B	—	—	—	0.03	0.02	0.03	0.02	0.03	0.03	—	—
	Fébantel 7,5 mg/kg										
Animal n° 1											
FEB	—	0.02	0.03	0.02	0.02	—	—	—	—	—	—
met. A	—	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	—	—
met. B	—	0.04	0.05	0.06	0.07	0.07	0.04	0.03	—	—	—
met. C	—	0.06	0.07	0.03	0.06	0.07	0.03	—	—	—	—
met. A'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Animal n° 2											
FEB	0.03	0.04	0.03	0.02	—	—	—	—	—	—	—
met. A	0.03	0.04	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	—	—	—	—
met. B	—	0.06	0.05	0.05	0.06	0.07	0.08	0.07	0.03	0.02	—
met. C	0.01	0.13	0.10	0.13	0.10	0.08	0.02	—	—	—	—
met. A'	—	0.01	0.02	—	—	—	—	—	—	—	—
	Fébantel 25 mg/kg										
Animal n° 3											
FEB	0.04	0.01	0.09	0.07	0.12	0.08	0.06	0.06	0.06	0.02	—
met. A	0.05	0.03	0.11	0.09	0.13	0.13	0.12	0.13	0.09	0.06	0.03
met. B	0.02	—	0.22	0.17	0.28	0.32	0.41	0.36	0.30	0.15	0.07
met. C	0.04	0.01	0.19	0.23	0.31	0.30	0.23	0.19	0.11	0.05	0.02
met. A'	0.04	—	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	—	—	—	—

Concentrations plasmatiques exprimées en µg/ml.

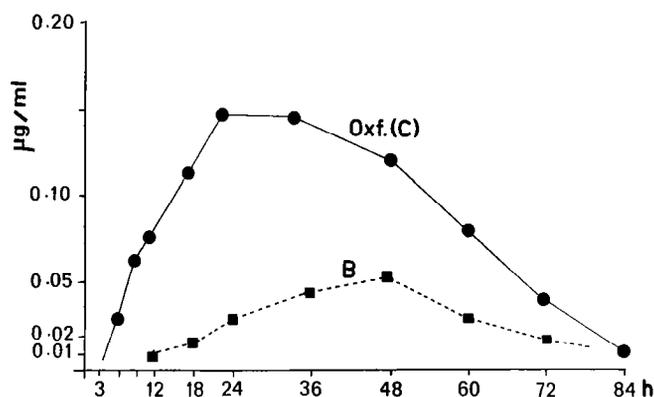


Fig. 2 : Cinétique plasmatique de l'oxfendazole et ses métabolites chez le dromadaire (n = 4). Dose orale : 7,5 mg/kg de poids vif.

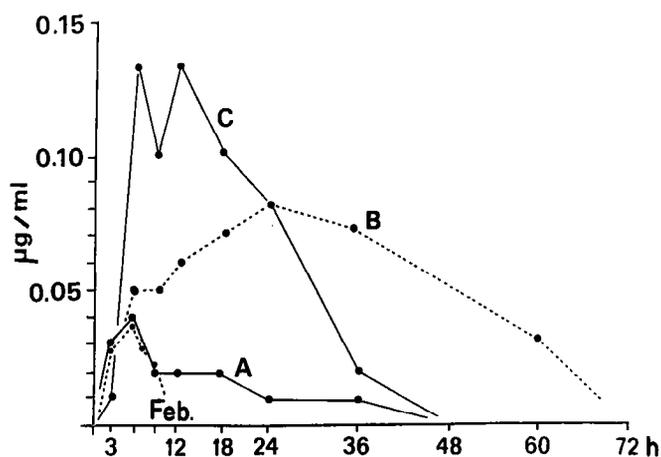


Fig. 3 : Cinétique plasmatique du fébantel et ses métabolites (A, B, et C) chez un dromadaire. Dose orale : 7,5 mg/kg de poids vif.

chez les 2 animaux : le composé inchangé et les métabolites A, B et C, les concentrations plasmatiques étant sensiblement doubles chez l'animal 2 par rapport à l'animal 1 (ce fait est peut-être dû, en partie au moins, à une mauvaise appréciation pondérale des animaux). En outre, chez le chameau 2, le métabolite A' a été transitoirement détecté à la 3^e et à la 6^e heure (0,02 µg/ml). L'optimum plasmatique du métabolite C se situe entre la 6^e et la 12^e heure, celui du métabolite B étant plus tardif (24^e heure). Lors de surdosage à 25 mg fébantel/kg de poids vif, les mêmes métabolites sont présents dans le plasma à des concentrations supérieures ; le métabolite A' culmine dans ce cas à la 9^e heure (0,04 µg/ml) et disparaît à la 48^e heure.

DISCUSSION

En ce qui concerne les profils plasmatiques de l'oxfendazole et du fébantel chez le dromadaire, des comparaisons s'imposent avec les pharmacocinétiques correspondantes chez les autres ruminants (5, 8, 13, 15). Après traitement par l'oxfendazole, le métabolite A est indétectable (< 0,01 µg/ml) chez le dromadaire (Fig. 1) alors qu'il est constamment mis en évidence chez le mouton (13) et les bovins (15). La conversion de l'oxfendazole en métabolite A requiert un processus réductif généralement attribué à la flore ruminale. Cette discordance métabolique donnerait à penser que les populations microbiennes du rumen sont très différentes chez le chameau par rapport à celles des ovins et bovins. Le métabolite A est en revanche présent chez le chameau après traitement par le fébantel ; dans ce cas, la voie métabolique emprunte un processus d'hydrolyse et de cyclisation qui s'avère possible.

Les caractéristiques cinétiques du métabolite sulfone B après traitement par l'oxfendazole sont plus proches de la situation du mouton (13) que de celle des bovins (15) dont l'aptitude hépatique à la sulfonation est supérieure. Lors de traitement par le fébantel, à 7,5 et 25 mg/kg de poids vif, l'optimum plasmatique du métabolite B est retardé de 15 à 18 heures par rapport à celui du métabolite C alors qu'ils étaient sensiblement simultanés chez les ovins et bovins (8).

L'efficacité anthelminthique et ovicide chez le chameau a été démontrée pour l'oxfendazole (14) et le fébantel (11). On admet, à la suite des essais comparatifs d'AVERKIN *et al.* (1) que les métabolites A et C sont actifs ; B étant d'une activité très inférieure tandis que le fébantel serait dépourvu par lui-même de toute activité. Ces résultats cinétiques indiquent que le métabolite C est majoritaire dans le plasma, au moins pendant les 24 premières heures après traitement. Cependant, à la même posologie de 7,5 mg/kg de poids vif, le retour de sa concentration plasmatique au seuil 0,02 µg/ml s'opère en 36 heures et 72 heures, après fébantel et oxfendazole respectivement. Ces faits donnent à penser qu'en raison d'une meilleure biodisponibilité, l'activité anthelminthique de l'oxfendazole sur les vers hématophages et extra-digestifs serait plus favorable à posologie identique. ■

DELATOUR (P.), OUSHINE (A.), KESSABI (M.). Pharmacokinetics of oxfendazole and febantel in the Egyptian camel (*Camelus dromedarius*). *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1986, 39 (2) : 207-210.

Four animals were given oxfendazole orally in a single dose of

DELATOUR (P.), OUSHINE (A.), KESSABI (M.). Farmacocinetica del oxfendazole y del febantel en el dromedario (*Camelus dromedarius*). *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1986, 39 (2) : 207-210.

Cuatro animales recibieron una dosis por vía oral de 7,5 mg/kg

7.5 mg/kg liveweight and two animals were given febantel at the same posology. Plasma concentrations vs time of the main metabolites were determined by high-performance liquid chromatography analysis. The kinetics of the active metabolite (C) shows that the bioavailability of oxfendazole is higher than that of febantel whose metabolism is faster. Comparisons are established with sheep and cattle. *Key words* : Camel - Anthelmintic - Oxfendazole - Febantel - Pharmacokinetics.

de peso vivo de oxfendazole y dos animales recibieron la misma dosis de febantel. Se determinan las concentraciones plasmáticas de los metabolitos por cromatografía líquida con rendimiento elevado, en relación con el tiempo. Las características cinéticas del metabolito activo (C) muestran que la biodisponibilidad del oxfendazole es más elevada que la del febantel cuya metabolización es más rápida. Se establecen comparaciones con el ganado vacuno y ovino. *Palabras claves* : Dromedario - Antihelmíntico - Oxfendazole - Febantel - Farmacocinética.

BIBLIOGRAPHIE

1. AVERKIN (E. A.), BEARD (C. C.), DVORAK (C. A.), EDWARDS (J. A.), FRIED (J. H.), KILIAN (J. G.), SCHILTZ (R. A.), KISTNER (T. P.), DRUDGE (J. H.), LYONS (E. T.), SHARP (H. L.), CORWIN (R. M.). Methyl 5(6)-phenylsulfinyl-2-benzimidazol-carbamate, a new potent anthelmintic. *J. med. Chem.*, 1975, **18** : 1164-1166.
2. BANSAL (S. R.), GAUTAM (O. P.), BANERJEE (D. P.). Thiabendazole in gastro-intestinal nematodiasis in camels. *Haryana agric. Univ. J. Res.*, 1979, **9** : 181-183.
3. BELL (J. P.), TOMLINSON (R. V.). Metabolites of a new anthelmintic agent, oxfendazole. *Fed. Proc.*, 1976, **35** : 487.
4. CHANDRASEKARAN (K.), NAIR (K. P.), SUNDARAM (R. K.), PETER (C. T.). Anthelmintic activity of parbendazole (Helmatac Premix) in camel (*Camelus dromedarius*). *Kerala J. vet. Sci.*, 1971, **2** : 135-138.
5. DAKKAK (A.), KESSABI (M.). Pharmacological basis of the treatment of helminth in cattle. In : Proc. 2nd Symposium EAVPT, RUCKEBUSH (Y.) ed., MTP Press Ltd, 1982, pp. 225-233.
6. DELATOUR (P.), DAUDON (M.), GARNIER (F.), BENOIT (E.). Relation métabolisme-embryotoxicité du fébantel chez le rat et le mouton. *Annls Rech. vét.*, 1982, **13** : 163-170.
7. DELATOUR (P.), TIBERGHIE (M. P.), BESSE (S.). An HPLC procedure for the quantification of five metabolites of febantel in sheep serum. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 1983, **6** : 233-235.
8. DELATOUR (P.), TIBERGHIE (M. P.), GARNIER (F.), BENOIT (E.). Comparative pharmacokinetics of febantel and its metabolites in sheep and cattle. *Am. J. vet. Res.*, 1985, **46** : 1399-1402.
9. DELAVENAY (R. P.). Emploi du nitroxinyl chez le dromadaire. Essais de toxicité et d'efficacité réalisés en Ethiopie. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1978, **31** : 171-177.
10. EL GEZULI (A. Y.), EISA (A. M.), EL BADAWI (E. K. S.). Nemafox against some gastro-intestinal nematodes of camels in the Sudan. *Sudan J. vet. Sci. anim. Husband.*, 1978, **19** : 42-46.
11. ENIGK (K.), DEY-HAZRA (A.). The treatment of round worm infections in wild mammals and birds with Rintal. *Vet. med. Res.*, 1978, **2** : 195-203.
12. GRABER (M.). Essais de traitement du parasitisme gastro-intestinal du dromadaire au moyen du tétramisole. Premières observations. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1969, **22** : 229-236.
13. MARRINER (S. E.), BOGAN (J. A.). Pharmacokinetics of oxfendazole in sheep. *Am. J. vet. Res.*, 1981, **42** : 1143-1145.
14. MICHAEL (S. A.), EL REFAII (A. H.), HIGGINS (A. J.). Evaluation of oxfendazole against natural infections of gastro-intestinal neamtodes and cestodes in Egyptian camels. *Br. vet. J.*, 1980, **136** : 84-87.
15. NGOMUO (A. J.), MARRINER (S. E.), BOGAN (J. A.). The pharmacokinetics of fenbendazole and oxfendazole in cattle. *Vet. Res. Comm.*, 1984, **8** : 187-193.
16. RICHARD (D.). Bibliographie sur le dromadaire et le chameau. Maisons-Alfort, IEMVT, 1980. (Etudes et synthèses n° 1.)
17. SHARMA (S. S.), SATIJA (K. C.). Trials with promintic in clinical cases of pica in camels. *Indian vet. J.*, 1974, **51** : 231-232.
18. TRONCY (P. M.), OUMATE (O.). Expérimentation au Tchad du tartrate de morantel pour le contrôle des nématodes gastro-intestinaux du dromadaire (*Camelus dromedarius*). *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1976, **29** : 229-232.
19. WUNDERSEE (W. J.), TSCHERNER (W.). Zur Behandlung des Dictyocaulus filaria Befalles bei Trampeltieren mit Mebenvet-Granulat 10 p. 100. In : IPPEN (R.) et al. eds, XVIII int. Symposium über die Erkrankungen der Zooteire, Innsbruck, 16-20 June 1976. Berlin (DDR), Akademi-Verlag, pp. 225-230.