

**Influence de deux douvicides
à base de tétrachlorure de carbone sur l'évolution
de l'ornithine-carbamyl-transférase
et de la phosphatase alcaline sériques
chez le mouton infesté avec *Fasciola hepatica***

par H. LE BARS (*) et A. de L. BANTING (**)

Le but de la présente étude est de comparer les effets pharmacologiques d'un tétrachlorure de carbone détoxifié et d'une préparation classique de CCl₄ en solution huileuse, chez des brebis de réforme infestées artificiellement avec *Fasciola hepatica*.

De nombreux auteurs (1, 6, 10, 11) ont étudié la toxicité ainsi que les effets biochimiques du tétrachlorure de carbone chez le mouton, tant à doses faibles qu'à doses très élevées.

Chez le mouton, plusieurs essais de prévention des effets toxiques du tétrachlorure de carbone ont été entrepris, ceux-ci ont été réalisés par l'administration préliminaire de différentes substances (4).

Dans le présent travail, nous étudions le C. 1372 qui est une préparation (***) contenant du CCl₄ associé à un antioxydant, la NN' Diphényl-p-phénylène Diamine (DppD). Les caractéristiques toxicologiques et pharmacologiques de cette association ont été précédemment décrites chez les animaux de laboratoire (3, 8).

(*) Professeur de physiologie et de pharmacologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire, 7, avenue du Général-de-Gaulle, 94701 Maisons-Alfort.

(**) Laboratoire Cogla.

(***) Axol : N. D.

Dans une publication récente, relative à une expérimentation réalisée simultanément avec la présente, nous avons montré que, chez la brebis, l'O. C. T. et la phosphatase alcaline, sont les paramètres les plus significatifs dans les conditions expérimentales adoptées.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

18 brebis de réforme, de type Ile-de-France, âgées d'environ 5 ans ont été utilisées dans cette expérience. Les animaux ont été répartis en trois lots :

lot n° 1 : non infesté ;

lot n° 2 : infesté et traité au CCl₄ par injection sous-cutanée ;

lot n° 3 : infesté et traité avec le C. 1372, par injection sous-cutanée.

Ces animaux étaient indemnes d'infestation distomienne comme l'ont prouvé les examens coprologiques effectués avant l'infestation artificielle.

Leur alimentation est constituée par une ration d'entretien de qualité constante.

Au jour 0, deux lots ont été infestés artificiellement avec 250 métacercaires de *Fasciola hepatica* dont la viabilité avait été contrôlée auparavant. Entre le jour — 7 et jusqu'au jour + 98 suivant l'infestation, toutes les semaines, une prise de sang, à la veine jugulaire, a été effectuée. Les taux d'O. C. T. et de phosphatase alcaline ont été déterminés selon les techniques de CERIOTTI G. et coll. et de MORGENSTERN et coll. (5, 9).

10 semaines après l'infestation, le lot n° 2 a reçu 100 mg/kg de CCl₄ et le lot n° 3 a reçu la même quantité de CCl₄ sous la forme de C. 1372 et contenant de la DppD dans une proportion de 1 pour 6.

RÉSULTATS

Les résultats biochimiques sont rassemblés dans les tableaux 1 et 2 et les graphiques I et II comportent les moyennes par lot, des paramètres, ainsi que leurs écarts type.

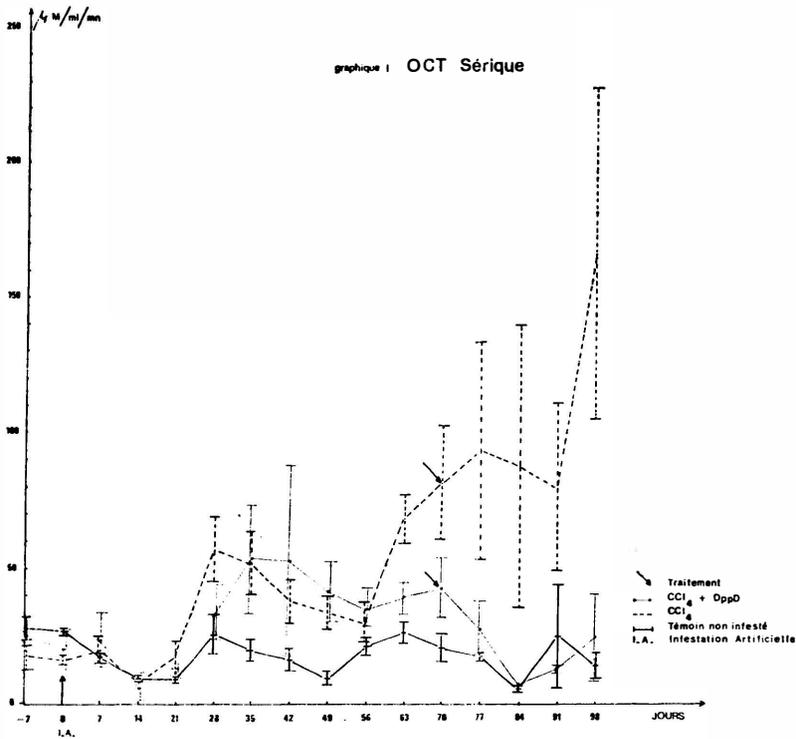
1. A la suite du traitement par le CCl₄, il y a une augmentation importante du taux sérique d'O. C. T. témoignant d'une atteinte hépatique considérable.

TABLEAU 1
O. C. T. Sérique (exprimé en $\mu\text{M/ml/mn}$)

Jour		- 7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	91	98
Témoin		27,5	27,0	17,6	8,3	9,4	26,3	20,0	16,3	9,8	22,3	26,8	20,7	17,4	5,7	26,3	13,7
		\pm 3,4	\pm 0,4	\pm 2,2	\pm 1,3	\pm 0,1	\pm 7,6	\pm 4,2	\pm 4,0	\pm 2,7	\pm 3,1	\pm 4,3	\pm 4,6	\pm 0,9	\pm 1,3	\pm 18,8	\pm 4,7
Infesté traité CCl_4	+	17,1	16,2	20,5	7,6	18,8	57,2	52,0	37,8	34,4	29,9	69,2	82,1	94,0	88,7	80,6	168,6
	au	\pm 3,6	\pm 1,5	\pm 5,0	\pm 2,3	\pm 5,3	\pm 12,5	\pm 12,3	\pm 8,2	\pm 6,2	\pm 7,0	\pm 9,3	\pm 21,6	\pm 39,3	\pm 52,0	\pm 31,3	\pm 61,0
Infesté traité CCl_4 + DDpD	+	25,2	20,2	23,6	6,3	10,9	32,9	54,2	53,6	42,3	35,1	39,9	42,9	28,1	7,0	13,3	25,7
	au	\pm 2,2	\pm 7,5	\pm 10,3	\pm 5,1	\pm 2,4	\pm 8,9	\pm 20,3	\pm 35,5	\pm 11,0	\pm 7,7	\pm 6,0	\pm 10,8	\pm 10,0	\pm 0,4	\pm 0,8	\pm 12,1

TABLEAU 2
Phosphatase alcaline (exprimé en mU/ml)

Jour		- 7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	91	98
Témoin		46,8	77,6	45,0	20,4	77,1	57,7	87,8	55,0	43,4	50,6	63,7	54,0	71,4	60,6	66,3	57,4
		\pm 10,1	\pm 18,7	\pm 3,9	\pm 3,9	\pm 13,6	\pm 13,3	\pm 14,3	\pm 18,7	\pm 9,8	\pm 6,5	\pm 10,1	\pm 8,6	\pm 13,1	\pm 7,7	\pm 11,4	\pm 12,2
Infesté traité CCl_4	+	73,5	65,8	65,4	28,6	100,0	73,3	102,3	70,6	57,3	93,0	110,7	87,7	103,0	91,7	116,3	96,7
	au	\pm 28,2	\pm 24,2	\pm 17,4	\pm 9,1	\pm 31,5	\pm 23,3	\pm 23,9	\pm 10,5	\pm 15,8	\pm 16,8	\pm 29,7	\pm 25,8	\pm 33,2	\pm 33,3	\pm 42,2	\pm 35,6
Infesté traité CCl_4 + DppD	+	82,0	98,7	69,2	36,0	150,0	75,6	144,8	135,5	96,0	72,4	128,4	118,0	142,4	122,8	138,8	85,2
	au	\pm 12,5	\pm 21,7	\pm 9,0	\pm 8,0	\pm 14,7	\pm 20,5	\pm 21,2	\pm 23,1	\pm 18,3	\pm 12,0	\pm 25,7	\pm 14,7	\pm 33,1	\pm 27,5	\pm 26,2	\pm 16,5

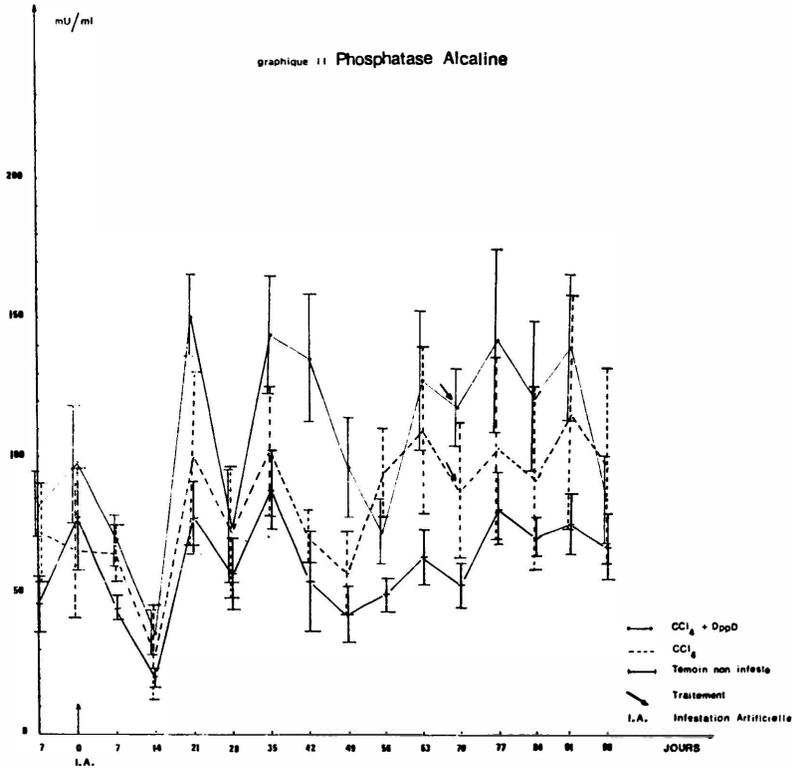


Le lot ayant reçu le C. 1372 ne présente pas une telle augmentation. Dans ce cas, le niveau d'O. C. T. sérique rejoint 8 jours plus tard celui des animaux témoins non infestés et par la suite se maintient dans les limites de la normale.

Les différences observées entre les deux traitements sont statistiquement significatifs à $P < 0,01$.

2. La phosphatase alcaline, comme nous l'avions montré précédemment, présente une différence significative entre les animaux infestés et les animaux non infestés. Mais, quel que soit le traitement utilisé, le taux de cette enzyme ne subit pas de modification statistiquement significative, ce qui est en accord avec les travaux d'ALEXANDER (1).

3. Sur le plan parasitologique, dans ces expérimentations, on note un taux de réussite de l'infestation artificielle de 60 p. 100.



Dans tous les cas, les animaux ont reçu l'équivalent de 100 mg/kg de poids corporel de CCl₄, et l'efficacité thérapeutique a été identique et de l'ordre de 80 p. 100. Ces résultats semblent logiques, si on tient compte qu'il faut atteindre 120 mg/g en équivalent de CCl₄ pour obtenir une efficacité de 100 p. 100. Ils démontrent par ailleurs, que la DppD associée au CCl₄, n'en diminue pas l'activité fasciolicide.

CONCLUSION

Chez le mouton, l'injection sous-cutanée de CCl₄ seul provoque une importante atteinte hépatique, alors que, l'association avec la DppD, non seulement évite l'augmentation du taux d'O. C. T. sérique, mais en plus, permet à la fonction hépatique de retrouver très rapidement son intégrité compromise par l'infestation artificielle. En outre cette addition de DppD ne modifie pas l'activité douvicide du CCl₄.

Nous confirmons ici, chez le mouton, la diminution de la toxicité hépatique du CCl₄, en présence de DppD, phénomène que nous avons déjà mis en évidence sur les animaux de laboratoire.

RÉSUMÉ

Les effets pharmacologiques du tétrachlorure de carbone chez le mouton artificiellement infesté avec *Fasciola hepatica* sont comparés à ceux d'une préparation, le C. 1372 contenant le CCl₄, et un antioxydant, la NN' Diphényl-p-phénylène Diamine (DppD).

L'addition de DppD permet d'éviter l'atteinte hépatique constatée avec le CCl₄, seul et permet une récupération rapide de la fonction hépatique perturbée par les douves.

L'activité fasciolicide est la même pour les deux préparations.

SUMMARY

Influence of two flukicides based on carbon tetrachloride on serum O. C. T. and phosphatase alkaline changes in Fasciola hepatica infested sheep.

Pharmacological effects of carbon tetrachloride in artificially *Fasciola hepatica* infested sheep are compared with those observed with C. 1372, a preparation containing CCl₄, plus an antioxydant, NN' Diphenyl-p-phenylene Diamine (DppD).

The inclusion of DppD in the preparation avoids hepatic dysfunction observed with carbon tetrachloride alone and enables a prompt return to normal hepatic function previously disturbed by the flukes.

Anthelmintic activity of the two preparations are equivalent.

DISCUSSION

MM. FIOCRE, GROULADE et GUILHON participent à la discussion.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEXANDER (F.) and MACDONALD (D. C.). — The action of carbon tetrachloride on the sheeps liver. *Q. J. Exper. Physiol.*, 1960, 45, 12.
2. BANTING (A. de L.), BOUCHAUD (C.), LE BARS (H.), MARTINEZ (P.) et ROSE (F.). — Etude de l'évolution des paramètres sanguins

- chez le mouton et le lapin à la suite d'une infestation artificielle avec *Fasciola hepatica*. *Rev. Méd. Vét. Toulouse*, 1975, 126, 2, 249-270.
3. BANTING (A. de L.), LE BARS (H.) et SABATIER (J.). — Modifications du temps de sommeil induit au pentobarbital chez la souris sous l'action du tétrachlorure de carbone. Effets de l'administration simultanée de NN' Diphényl-p-phénylène Diamine (*A paraitre*).
 4. CAWTHORNE (M. A.) et coll. — The effect of Ethoxyquin on the mortality of sheep treated with DDT and carbon tetrachloride. *Res. Vet. Science*, 1971, 12, 516-520.
 5. CERIOTTI (G.) et coll. — Automatic determination of O. C. T. *Clin. Chim. Acta*, 33, 69-73, 1971.
 6. GALLAGHER (C. H.) et coll. — Carbon tetrachloride poisoning in sheep : susceptibility under different experimental conditions. *The Australian Veterinary Journal*, August 1962.
 7. HAPPICH (F. A.), BORAY (J. C.) and HEALY (B. P.). — The comparative anthelmintic efficiency of hexachlorophene, Bayer 9015 and subcutaneous carbon tetrachloride in an outbreak of subacute fasciolosis in sheep. *Australian Veterinary Journal*, vol. 43, July 1967.
 8. LE BARS (H.) et BANTING (A. de L.). — Diminution de la toxicité du tétrachlorure de carbone par administration simultanée de NN' Diphényl-p-phénylène Diamine (*A paraitre*).
 9. MORGENSTERN et coll. — Phosphatase alcaline. *Clin. Chem.*, 11, 876, 1965.
 10. SETCHELL (B. P.). — Some effects of carbon tetrachloride intoxication on liver and kidney function in sheep. *Australian J. of Agricul. Res.*, 12, 5, 944-959, 1961.
 11. SETCHELL (B. P.). — Poisoning of sheep with anthelmintic doses of carbon tetrachloride. *The Australian Veterinary Journal*, oct. 1962.
-