

COMMUNICATIONS

Considérations sur l'emploi des organo-phosphorés dans le traitement interne de la démodexose canine

par J. GUILHON, G. JOLIVET et A. MARCHAND

Les composés organo-phosphorés qui se comptent déjà par milliers (1) ont d'abord été étudiés secrètement comme toxiques de guerre, en Angleterre, par B. SANDERS et surtout en Allemagne, par G. SCHRADER (2).

Leur propriétés insecticides n'ont été révélées que plus tardivement, en 1937, et plus particulièrement à la fin de la deuxième guerre mondiale. Plusieurs d'entre eux (Dimefox 1940, Schradan 1942, Parathion 1944) furent rapidement commercialisés ainsi que le Bladan pour lutter contre les insectes et acariens parasites des végétaux, mais leur haute toxicité interdisait leur emploi contre les parasites des animaux.

Les possibilités de transformation offertes par la structure chimique des différentes familles de composés organo-phosphorés ont permis d'obtenir, rapidement, des substances de moins en moins toxiques pour les plantes et surtout pour les animaux afin de lutter, plus efficacement, par contact ou par ingestion, contre leurs ectoparasites (insectes, acariens) et même contre plusieurs helminthes (nématodes du tube digestif).

Certains d'entre eux, capables d'une action endotherapique (systémiques), peuvent être absorbés par la sève des végétaux qui devient alors toxique pour les pucerons et sans danger pour

(1) METCALF évalue à environ 25 millions les composés possibles.

(2) Sarin, Soman et Tabun toxiques pour les Mammifères à la dose de 1 mg/kg.

les plantes ainsi traitées. Une intervention de même nature est maintenant couramment utilisée pour lutter contre les larves migratrices des hypodermes que la préparation insecticide soit absorbée *per os* ou par la voie cutanée. Cette dernière possibilité d'action des organo-phosphorés a retenu l'attention de divers auteurs pour tenter de combattre, plus efficacement et avec plus de régularité *Demodex canis*, par voie interne, surtout depuis que l'hypothèse, cependant très discutée, de son cycle évolutif comprenant une phase interne, a été émise, en 1941, par CANEPA et GRANA, en Argentine.

Les nombreux corps employés jusqu'alors, bien qu'appartenant à des familles chimiques très différentes, y compris les organochlorés (DDT, HCH...), n'ont donné que des résultats inconsistants et n'ont guère changé le pronostic médical de la démoxidose canine que nos prédécesseurs A. HENRY et Ch. LEBLOIS avaient déjà tenté d'améliorer, dès 1925.

Eu égard à la plus grande maniabilité des organo-phosphorés modernes, à leur grande toxicité pour les arthropodes (1) et pour quelques helminthes (nématodes) il apparut à plusieurs auteurs et à nous-mêmes intéressant d'apprécier les possibilités du pouvoir « démodexicide » de divers composés organo-phosphorés, par voie interne (endothérapie) à l'exclusion de toutes autres interventions (2).

Les principaux corps choisis sont indiqués, ci-après, avec le nom des auteurs qui les ont étudiés.

1° Ester de l'acide phosphorique.

— Trichlorphon ou Néguvon : 0,0-diméthyl-1-hydroxy 2,2,2 trichloro-éthyl-phosphonate (SCHEFFLER et coll., 1969, Etats-Unis ; BLAZEK et coll., 1970, Tchécoslovaquie ; STOENESCU et coll., 1973, Roumanie).

2° Ester de l'acide thionophosphorique.

— Fenclorphos ou Trolène : 0,0 diméthyl 0 (2,4,5 trichlorophényl) thionophosphate (Mac GRÉGOR et LORD, 1959, Canada ; Mac CREARY, 1960, Etats-Unis ; G. S. WALTON, 1963, Angleterre ; PIERSON, 1969, France ; D. W. SCOTT et coll., 1974, Etats-Unis).

(1) Le Ruélène est environ 1.000 fois plus toxique pour les insectes que pour les Mammifères.

(2) Alors que divers auteurs ont utilisé les deux possibilités d'action interne et externe.

— Cythioate ou Proban : 0,0 diméthyl O-P sulfamoyl phényl phosphorothioate (E. R. MANSON et G. L. MALYNICZ, 1969, Australie).

— Coumaphos ou Asuntol : 0,0 diéthyl 0,7 (3 chloro 4 méthyl coumarinyl) thionophosphate (J. K. Mac GRÉGOR et L. H. LORD, 1961, Canada).

3° Amide de l'acide phosphorique.

— Crufomate ou Ruélène : 0-(4, ter butyl 2-chlorophényl) O-méthyl, N-méthyl phosphoramide (Mac GRÉGOR et L. H. LORD, 1961, Canada).

Les recherches que nous avons effectuées à la clinique de Dermatologie de l'École d'Alfort en 1966-1968, avec le Trolène (1) nous ont donné des résultats assez décevants, très voisins, avec la mortalité en moins, de ceux que PIERSON a constaté à Toulouse, en 1969. C'est-à-dire que non seulement nous n'avons pas réussi à faire disparaître totalement les lésions démodéciques avec les doses préconisées (50 à 100 mg/kg) mais si on les augmente, pour tenter d'obtenir de meilleurs résultats, on provoque trop souvent l'apparition de troubles nerveux et digestifs qui obligent à cesser le traitement notamment des sujets de petites races sélectionnées (Teckel, Pinscher).

Plus récemment un composé organo-phosphoré du groupe des esters de l'acide orthophosphorique, le Dichlorvos : phosphate de (dichloro-2,2 vynile) et de diméthyle (2), prescrit depuis plusieurs années pour lutter contre les nématodes parasites des monogastriques a été conseillé pour le traitement, par voie interne, de la démodexose canine. Deux auteurs américains, H. C. HUGUES et C. M. LANG, ont préconisé, en 1973, l'emploi de ce corps à la dose de 30 mg/kg répétée trois fois à 15 jours d'intervalle. Ce traitement aurait entraîné une apparente rémission de la démodexose chez 10 chiens. Mais D. H. SNOW et A. D. WATSON, la même année, en Australie, rapportent des cas d'intoxication mortelle (3 chiens sur 12 traités) par le Dichlorvos.

Nous avons également étudié son action sur l'évolution de la démodexose canine et surtout la possibilité de stérilisation de l'organisme du sujet parasité.

(1) Commercialisé sous le nom d'Ectoral.

(2) Commercialisé en France sous le nom de Canogard pour l'usage canin.

Nos essais ont porté sur 8 chiens de races d'âges, de sexes et de poids différents atteints de démoxidose sèche plus ou moins étendue, dont un de staphylo-démoxidose. Six sujets ont été examinés, périodiquement, à la clinique et deux autres furent abandonnés par leur propriétaire et conservés à l'animalerie pour être suivis plus régulièrement.

Les six premiers chiens ont reçu du Dichlorvos à la dose de 30 mg/kg, trois fois à 15 jours d'intervalle, sous la forme de granulés de chlorure de polyvinyle renfermant 19 p. 100 de principe actif. Ce traitement fut complété, localement, par l'application d'héxoméline pour éviter les complications bactériennes pendant toute sa durée. Les examens microscopiques effectués une semaine ou plus après la fin de la cure, c'est-à-dire au moins cinq semaines après la première prise du médicament, ont révélé la présence de nombreux *Demodex canis* vivants et le pelage des divers animaux n'était guère modifié dans un sens favorable. Par ailleurs un Colley, âgé de 8 mois, a présenté des réactions cutanées, très nettes, sous forme d'éruptions papuleuses et d'œdème dermique.

Ces résultats paraissent assez différents de ceux observés à l'étranger. La faible activité que nous avons constatée n'est point de celles qui peuvent surprendre car la spécialité recommandée pour traiter la démoxidose, depuis l'année dernière en France, est la même que celle qui a été commercialisée, il y a quelques années, pour détruire les nématodes parasites de l'appareil digestif du chien. Or, cette présentation du Dichlorvos, incorporé dans un support inerte de chlorure de polyvinyle a été très judicieusement conçue pour que sa diffusion, régulière et progressive, se fasse presque exclusivement dans la lumière intestinale, afin d'y maintenir une concentration suffisante pour assurer l'action anthelminthique avant que l'organophosphoré soit presque complètement hydrolysé, sur place, alors qu'une faible partie franchit la barrière intestinale pour être métabolisée dans le foie et transformée en dérivés qui sont les uns incorporés aux réserves phosphoriques de l'organisme du chien alors que les autres sont éliminés dans les urines et les fèces.

Il est évident que si ce mécanisme de désintégration du Dichlorvos, qui est lui-même un métabolite du Trichlorphon, permet d'expliquer l'action anthelminthique, *in situ* dans de bonnes conditions, il n'est aucunement favorable à une explication rationnelle d'une action antidémoxidose par voie interne

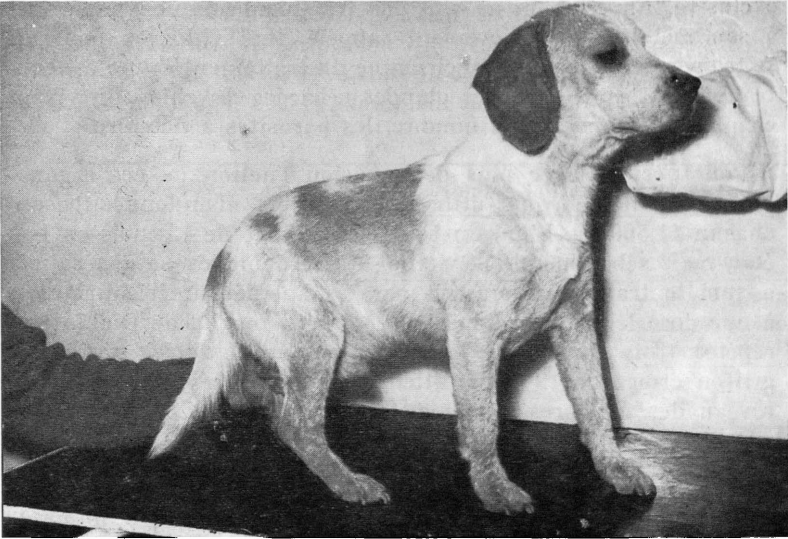


FIG. 1. — Chien témoin dont les lésions se sont légèrement améliorées durant l'expérimentation (4 mois)

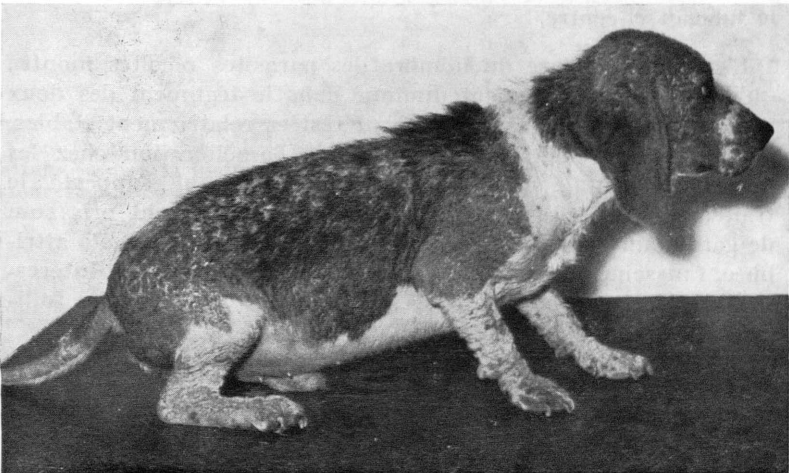


FIG. 2. — Chien traité dont les lésions (érythème et séborrhée) ont faiblement régressé depuis la fin du traitement (3 mois)

exclusive. En effet on ne voit pas très bien comment eu égard à son métabolisme brièvement rappelé, le Dichlorvos pourrait se trouver à un moment quelconque du traitement à une concentration suffisante dans les glandes sébacées du chien où vivent en plus ou moins grand nombre, les parasites à détruire.

Pour vérifier avec plus de précision l'action de cet organophosphoré nous avons utilisé deux sujets abandonnés pesant chacun 11,500 kg. L'un, un beagle croisé âgé de 13 mois en bon état, mais séborrhéique et victime d'une démodexose généralisée a subi le traitement prescrit par les auteurs américains mais à une dose légèrement supérieure, soit 35 mg/kg de Dichlorvos, répétée trois fois à 15 jours d'intervalle. L'autre, un basset griffon croisé de 12 mois, atteint de lésions céphaliques et au niveau des membres, servit de témoin.

Les deux animaux qui sont restés constamment ensemble, sur un lit de paille, se contaminant mutuellement par de nombreux contacts prolongés, ont été nourris avec des aliments concentrés secs et abreuvés à volonté.

Des prélèvements furent effectués régulièrement aux mêmes endroits, dans trois régions différentes du corps, nettement érythémateuses et dépilées (tête, membre antérieur, membre postérieur) avant, pendant et après le traitement jusqu'à ces derniers jours. Les résultats que nous avons recueillis sont groupés dans le tableau ci-contre.

L'examen comparé du nombre des parasites récoltés montre qu'ils ont progressivement diminué dans le tégument des deux animaux, alors que les lésions sont restées relativement stables, avec cependant une légère tendance à l'amélioration chez les deux sujets qui ont par ailleurs parfaitement supporté le traitement. Il est certain que si nous n'avions point pris soin de garder un témoin, la régression des parasites eusse été attribuée, faussement, à l'action du Dichlorvos dont il serait intéressant de déceler le taux de concentration dans le sébum des follicules pileux.

En résumé si dans certaines conditions on observe un pourcentage de guérisons cliniques apparentes (sans oublier qu'elles peuvent se manifester spontanément) on constate aussi de nombreux échecs et il convient de souligner que le traitement n'est point totalement anodin. Des intoxications (troubles nerveux et digestifs) apparaissent même aux doses thérapeutiques avec

parfois une évolution mortelle. Ces signes d'intolérance sont d'autant plus difficiles à prévoir que les races de l'espèce canine ont des sensibilités très différentes à l'action des composés organo-phosphorés, indépendamment des réactions individuelles.

Date des traitements	Date des prélèvements	Nombre de Demodex *					
		Chien n° 1 traité Dichlorvos 35 mg/kg			Chien n° 2 sans traitement		
		zone 1 tête	zone 2 garrot	zone 3 membre post.	zone 1 tête	zone 2 membre ant.	zone 3 membre post.
31-1-75	30-1-75	7	27	7	14	1	11
	4-2-75	10	31	2	3	0	3
	7-2-75	5	14	3	0	2	1
	11-2-75	8	17	1	1	1	0
14-2-75	15-2-75	2	22	0	4	2	0
	21-2-75	3	2	0	0	3	1
	25-2-75	1	3	1	4	0	1
	27-2-75	30	5	2	1	2	1
2-3-75	5-3-75	1	9	0	3	2	0
	7-3-75	0	3	0	1	0	1
	11-3-75	7	4	0	10	0	0
	14-3-75	3	1	2	0	1	0
	21-3-75	0	5	0	0	1	0
	16-4-75	1	1	0	1	0	1
	23-4-75	0	0	0	0	0	2
	7-5-75	5	2	3	2	0	0
	26-5-75	0	0	1	1	0	0

* Les Demodex dénombrés ont été prélevés sur une surface d'environ 1 cm² par grattage jusqu'à la limite d'apparition de la rosée sanguine, avec la lame d'un bistouri imbibée d'acide lactique et examinés au microscope entre lame et lamelle (22 × 22).

CONCLUSION

On ne saurait mieux faire, pour conclure, que de rappeler les propos de Charles LEBLOIS (1) qui entreprit, il y a déjà un demi-siècle de traiter la démoxidose canine par la voie interne :
 « On peut se demander s'il existe des substances qui n'aient pas

(1) Chef de clinique à l'École nationale vétérinaire d'Alfort (1920-1925).

été utilisées contre la démodécie. Le professeur HENRY et moi avons accru la liste déjà longue des produits préconisés, et sans plus de succès que nos prédécesseurs bien entendu.

Tous les topiques vantés ont d'ailleurs ceci de remarquable de donner des résultats étonnants entre les mains de leur auteur et d'échouer lamentablement entre les mains des autres. » De fait, que peut-on penser du succès des organo-phosphorés obtenus dans divers pays et des résultats plutôt décevants constatés en France ? L'avenir apportera sa réponse.

(Laboratoire de Parasitologie,
Ecole Nationale Vétérinaire,
94701 Alfort.)

BIBLIOGRAPHIE

- BLAZEK (K.) et KAZDA (V.). — Therapeutic effect of Czech metriphonate preparations (DTHP and MS 1) in canine demodicosis. *Vet. Med. Praha*, 1970, 15, 579-588.
- GUILHON (J.), JOLIVET (G.) et MARCHAND (A.). — 1966-1968 (non publié).
- GUILHON (J.) et PETIT (J.-P.). — Essais de traitement interne de la démodexose canine. *Bull. Acad. Vet.*, 1958, 31, 233-240.
- HENRY (A.) et LEBLOIS (Ch.). — Sur quelques essais de thérapeutique antidémodécique. *Rec. Med. Vét.*, 1925, 101, 461-467.
- HUGUES (H. C.) et LANG (C. M.). — Effect of orally administered Dichlorvos on demodectic mange in the dog. *J. A. V. M. A.*, 1973, 163, 142-143.
- LEBLOIS (Ch.). — Documents pour servir à l'Edification d'une Dermatologie animale (chien et chat). Vigot Frères, Editeurs, 1926, p. 80.
- Mac GREGOR (J. K.) et LORD (L. H.). — Clinical report. Control of demodectic mange. *Vet. Medicine*, 1959, 308-311.
- Mac GREGOR (J. K.) et LORD (L. H.). — Clinical use of organic phosphates to control canine demodicidosis. *Vet. Medicine*, 1961, 56, 166-169.
- MANSON (E. R.) et MALYNICZ (G. L.). — The use of cythioate in the treatment of demodectic mange in the dog. *Aust. Vet. J.*, 1969, 45, 533-534.
- PIERSON (J. J.). — Traitement de la démodécie sèche du chien par administration orale de 0,0 diméthyl 0 (2,4,5 trichlorophényl) phosphorothioate (Ectoral). *Thèse de doctorat vétérinaire*, Toulouse, 1969.
- SCHEFFLER (M.) et SCHULZ (W.). — Treatment with Hypodix (trichlorphon) for canine demodectic mange. *Mh. Vet. Med.*, 1969, 24, 429-430.
- SCOTT (D. W.), FARROW (B. R. H.) et SCHULTZ (R. D.). — Studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. *J. am. Anim. Hosp. Ass.*, 1974, 10, 233-244.

-
- SNOW (D. H.), WATSON (A. D. J.). — The acute toxicity of Dichlorvos in the dog. I. Clinical observations and clinical pathology. *Aust. Vet. J.*, 1973, 49, n° 3, 113-119.
- STOENESCU (D.), CLIPA (V.), GHEORGHITEANU (A.), CURATU (N.), TANASE (P.), TOMA (C.), TEODORESCU (D. S.). — Observations concernant l'épizootologie, la clinique et le traitement de la démoxose du chien. *Archiva veterinaria, Roumanie*, 1973, 9, 113-125.
- WALTON (G. S.). — The use of 0,0-dimetyl 0-2,4,5, trichlorophenyl phosphorothioate in the treatment of demodectic mange in the dog *The Vet. Record*, 1963, 75, 355-357.
-