

## COMMUNICATIONS

---

### **Activité du tétrachlorodifluoroéthane sur divers Trématodes et sa toxicité à l'égard des Ovins**

par J. GUILHON, M. GRABER et R. BARNABÉ

---

Bien que le tétrachlorodifluoroéthane ou Fréon 112 ait fait l'objet de nombreux travaux depuis la première publication de DEMIDOV, en 1955, les résultats obtenus dans divers pays, aussi bien sur les bovidés que sur les ovins, sont apparus nettement discordants.

Sans doute les très sensibles différences constatées peuvent être rapportées à de nombreuses variables (races animales, âges, sexes, modes d'élevage, alimentation, modes d'administration, excipients, doses...) mais aussi et peut être plus fréquemment à la différence de composition chimique des préparations commerciales (proportion des isomères, impuretés...).

Cette hypothèse déjà émise par HEBDEN, en 1962, nous a incité à reprendre l'étude des propriétés fasciolicides du tétrachlorodifluoroéthane ou Fréon 112 pour tenter de trouver une explication rationnelle aux différences d'activités constatées dans divers pays.

A cette fin deux séries d'expériences ont été envisagées. L'une à Alfort sur des ovins avec une préparation renfermant :

Fréon 112 (tétrachlorodifluoroéthane) .....	99,36 p. 100 (1)
Fréon 111 (pentachloro-monofluoroéthane) .....	0,50 —
Fréon 113 (trichloro-trifluoroéthane) .....	0,14 —

---

(1) Le Fréon 112 utilisé dans cette préparation était très voisin de la pureté chimique. Alors que les points de fusion et d'ébullition du corps pur sont respectivement 40°6 et 91 °C, ceux du corps administré étaient de 40°5 et 92°2, à la pression atmosphérique de 760 mm de mercure, et la densité 1,613 à 45°.

l'autre à Fort-Lamy (Tchad) sur des zébus qui ont reçu une préparation de Fréon BU (1 chloro-2,2,2 trichlorodifluoroéthane) isomère de position du Fréon 112 (1,1,1 trichloro-2-chloro-2,2 difluoroéthane).

La première expérience a porté sur 30 brebis, plus ou moins intensément parasitées par *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium dendriticum* et par des Strongles gastro-intestinaux, âgées de 5 à 8 ans, pesant de 18 à 43 kg, en mauvais état d'entretien.

Les ovins ont été divisés en deux lots inégaux : l'un de 12 sujets dont un témoin qui ont servi aux essais thérapeutiques, l'autre de 18 animaux réservés pour l'étude de la toxicité.

Durant le séjour dans l'animalerie du laboratoire ils ont reçu, quotidiennement, une ration d'environ 3 kg de foin de luzerne,

TABLEAU I

Moutons		Dose administrée mg/kg	Dose totale administrée (g)	Observations
N°	Poids en kg			
60	20	150	3	10 jours : 12 fascioles mortes, avec des œufs
62	30	150	4,50	10 jours : 8 fascioles mortes 16 immatures vivantes petites douves vivantes
63	25	150	3,75	10 jours : 7 fascioles mortes 10 immatures vivantes petites douves vivantes
76	26,200	150	3,93	15 jours : 33 fascioles immatures vivantes petites douves vivantes
77	24,200	200	4,84	15 jours : 70 fascioles immatures petites douves vivantes
79	21	250	5,25	15 jours : 13 fascioles immatures petites douves vivantes
80	31,300	300	9,39	5 jours : aucune fasciole vivante 200 mortes avec des œufs ; 41 sans œufs
86	35,500	300	10,50	5 jours : aucune fasciole vivante 52 mortes avec des œufs
88	20	300	6	5 jours : 32 fascioles mortes avec des œufs
89	22	300	6,60	5 jours : 45 fascioles mortes avec des œufs ; 12 sans œufs
73	25	Témoin		sacré à la fin de l'expérimentation : 82 fascioles adultes et 16 immatures vivantes nombreuses petites douves vivantes

de la paille à volonté et se sont abreuvés librement. Les moutons du premier lot, sauf les témoins, ont absorbé, par voie orale, une dose unique (150 à 300 mg/kg) de Fréon 112. Les examens coproscopiques effectués avant et après le traitement, ainsi que les autopsies prévues plusieurs jours après l'intervention thérapeutique, pour rechercher les Trématodes vivants ou morts, ont permis de préciser son activité anthelminthique.

Les résultats obtenus dans ces conditions expérimentales sont groupés dans le tableau I.

Les 18 sujets du deuxième lot ont reçu chacun, sauf un témoin, une dose unique (300 à 1.700 mg/kg) de la même préparation administrée dans les mêmes conditions que précédemment. Les conséquences de l'intervention sont indiquées dans le tableau II.

TABLEAU II

Moutons		Dose administrée mg/kg	Dose totale administrée (g)	Survie	Observations
N°	Poids en kg				
64	22	300	6,60	+	aucune réaction anormale
65	19	350	5,65	+	— —
66	18	400	7,20	+	— —
44	32	500	16	+	— —
72	41	500	20,50	+	— —
74	36	600	21,60	+	— —
22	29	700	20,30	+	— —
75	43	700	30,10	+	— —
28	29	800	23,20	+	— —
83	32	800	25,60	+	— —
38	28	900	25,20	+	— —
84	42	900	37,80	+	prostration passagère
35	23	1.000	23	+	aucune réaction anormale
87	49	1.000	49	+	léger abattement
51	24	1.500	40	—	trouvé mort 10 jours après l'intervention
53	25	1.700	42,500	+	survie après apparition de quelques signes d'abattement
48	23	1.700	39,10	—	mort 3 jours après l'intervention
49	26	Témoin		+	comportement normal pendant la durée de l'expérimentation

Dans la deuxième expérience effectuée à Fort-Lamy (Tchad) sur des zébus âgés, des deux sexes, en mauvais état, pesant de 230 à 290 kg, parasités par *Fasciola gigantica* (8), *Paramphistomum microbothrium* (3), *Schistosoma bovis* (9), *Thysaniezia ovilla* et quelques espèces de Nématodes.

TABLEAU III

N <sup>o</sup>	Dose administrée en mg/kg	<i>Fasciola gigantica</i>	<i>Schistosoma bovis</i>	<i>Paramphistomum microbothrium</i>				Résultats des autopsies effectuées 10 jours après le traitement
		Nombre d'œufs						
		avant	après	avant	après	avant	après	
1	100	70	0	0	10	106	0	Schistosomes : aucun <i>F. gigantica</i> : 4 vivantes 24 mortes Paramphistomes : aucun
2	100	10	10	0	0	300	0	Schistosomes : 14 vivants <i>F. gigantica</i> adultes : 75 mortes <i>F. gigantica</i> immatures : 9 vivantes Paramphistomes : aucun
3	100	70	40	0	10	—	—	Schistosomes : aucun <i>F. gigantica</i> : 7 vivantes 18 mortes
4	100	200	245	0	100	—	—	Schistosomes : 210 vivants <i>F. gigantica</i> adultes : 10 mortes <i>F. gigantica</i> immatures : 2 mortes
5	100	—	—	0	0	—	—	Schistosomes : 1 vivant
6	150	105	10	0	0	—	—	Schistosomes : 40 vivants <i>F. gigantica</i> : aucune
7	150	70	10	0	0	—	—	Schistosomes : 210 vivants <i>F. gigantica</i> : aucune
8	200	0	0	0	0	—	—	Schistosomes : 8 vivants <i>F. gigantica</i> : 2 mortes
9	200	—	—	0	0	—	—	Schistosomes : 7 vivants
10		Témoin						Schistosomes : 139 vivants <i>F. gigantica</i> : 450 vivantes 2 mortes Paramphistomes vivants : 114 g

Des examens coproscopiques ont été effectués, quotidiennement, pendant une période de dix jours à la fin de laquelle les animaux furent sacrifiés et autopsiés pour rechercher les Trématodes dans le parenchyme hépatique et les canaux biliaires, ainsi que dans le système veineux (veines hépatique et mésentérique) et les réservoirs gastriques.

Le Fréon BU administré en mélange dans l'huile de paraffine, par voie orale, à des doses de 100, 150 et 200 mg/kg, sans diète préalable, a été bien supporté par tous les animaux, malgré leur âge et leur mauvais état.

Les résultats obtenus dans ces conditions expérimentales sont condensés dans le tableau III.

Il apparaît, d'après les essais effectués en Afrique, que le Fréon BU peut éliminer environ 85 p. 100 des fascioles (*Fasciola gigantica*) à la dose de 100 mg/kg, alors qu'elles sont toutes tuées à celles de 150 et 200 mg/kg. Les Paramphistomes du rumen sont également sensibles à la dose de 100 mg/kg.

L'anthelminthique provoque une ponte accélérée des Schistosomes suivie d'une élimination d'un grand nombre d'œufs et d'une disparition importante d'adultes aux doses de 200 mg/kg.

Enfin, le Fréon BU semble inactif à l'égard des Cestodes (*Thysanotria ovilla*) et de nombreux Nématodes gastro-intestinaux.

Si l'on compare nos résultats à ceux publiés à l'étranger (Tableau IV) ils apparaissent plus homogènes quoique obtenus dans des milieux très différents (tempéré ou tropical), aussi bien sur des ovins que sur des bovins (zébus). La dose unique de 100 mg/kg considérée comme active par divers auteurs (DEMIDOV 1960, HASHIZUME et coll. 1961, ONO et KIMURA 1962) s'est révélée nettement insuffisante dans nos expériences pour obtenir la destruction totale des fascioles adultes et la complète élimination des exemplaires morts en moins de dix jours. Aux doses supérieures de 150 mg/kg on trouve encore des fascioles adultes mortes et de nombreux parasites immatures qui résistent aux doses de 250 mg/kg ainsi que les petites douves (*Dicrocoelium dendriticum*).

Par ailleurs, même avec du Fréon 112, très voisin de la pureté chimique (99,6 p. 100) et du Fréon BU, isomère de position apparemment plus actif que le Fréon 112, les doses inférieures à 200 mg/kg paraissent insuffisantes contre les adultes et *a fortiori* contre les immatures.

Enfin, le Fréon BU semble avoir une intéressante activité sur les Paramphistomes et à un moindre degré sur *Schistosoma bovis*.

Pour que les comparaisons entre nos résultats et ceux des divers auteurs étrangers soient scientifiquement plus fructueuses il

TABLEAU IV

Auteurs	Dose mg/kg	Voie d'administration	Espèce animale	Résultats obtenus
DEMIDOV, 1955 .	500	intraruminale	15 moutons	fascioles tuées
DEMIDOV, 1959 .	500	<i>per os</i>	moutons	diminution du nombre des animaux (87 à 1,2 p. 100) qui éliminaient des œufs
DEMIDOV, 1960 .	300-400	<i>per os</i>	moutons	bons
DEMIDOV, 1960 .	150-200	<i>per os</i>	bovins	disparition des œufs dans les fèces
DEMIDOV, 1960 .	100	intraruminale	17 bovins	90 p. 100 de guérison
BORAY et PEARSON . . . . .	200-1.500	<i>per os</i> intraruminale intra-abomasale	29 moutons	26 guérisons sur 29 sujets traités
—	300-600		40 moutons	aucune fasciole vivante
—	200		46 moutons	42 guérisons sur 46 sujets traités
—	300-600		40 moutons	aucune fasciole vivante
GNENINA . . . . .	200	intraruminale	moutons	10 p. 100 de guérisons
BUTYANOV . . . . .	300	intraruminale	1.123 moutons	diminution du nombre des animaux (70 à 5,8 p. 100) qui éliminaient des œufs
HASHIZUME . . . . .	300	intraruminale	moutons	bons
	100		bovins	bons
GORDON	300-500		moutons	très irréguliers. Parfois totale inefficacité
HEBDEN	100-300	<i>per os</i>	moutons	mauvais
ONO	100	<i>per os</i>	12 bovins	disparition des œufs
—	500	<i>per os</i>	8 moutons	disparition des œufs
			12 chèvres	
MATOVESYAN et KRUYKOVA	200-500	<i>per os</i>	bovins	59 p. 100 de guérison
TALEGON HERAS	500		moutons	bons

serait indispensable de pouvoir connaître très exactement la teneur en Fréon 112 et en Fréon BU de leurs préparations, car il est acquis que les autres Fréons (dérivés fluorés du méthane ou de l'éthane) sont ou inutilisables du fait de leurs propriétés physiques ou dépourvus d'activité anthelminthique comme le Fréon 113 (trichloro-trifluoroéthane) qui peut se trouver en plus ou moins grande quantité comme impureté, dans les préparations de Fréon 112, ainsi que le Fréon 111.

## CONCLUSIONS

D'après les recherches que nous avons entreprises pour préciser l'activité du Fréon 112 sur plusieurs trématodes appartenant à diverses familles : Fasciolidés (*Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*), Paramphistomidés (*Paramphistomum microbothrium*), Schistosomidés (*Schistosoma bovis*) et enfin Dicrocoelidés (*Dicrocoelium dendriticum*) il nous paraît possible de conclure que :

1° les deux isomères du Fréon 112 utilisés sont actifs contre les fascioles adultes à la dose unique de 200 mg/kg, mais que celle-ci s'est révélée insuffisante pour détruire les immatures ;

2° l'action du Fréon BU se manifeste à l'égard des Paramphistomes et à un moindre degré contre *Schistosoma bovis* ;

3° les fréons étudiés sont totalement inactifs à l'égard de la petite douve, de *Thysaniezia ovilla* et des Strongles gastro-intestinaux des bovins ;

4° la toxicité du Fréon 112 ne commence à se manifester sur les ovins qu'à partir des doses de 900 à 1.000 mg/kg et que la dose mortelle paraît s'établir entre 1,5 et 2 g/kg ;

5° les corps très voisins de la pureté chimique comme ceux que nous avons employés donnent des résultats relativement homogènes.

*Service de Parasitologie  
Ecole Nationale Vétérinaire  
94-Alfort.  
Laboratoire de Farcha  
Fort-Lamy (Tchad).*

## BIBLIOGRAPHIE

- BORAY (J. C.) et PEARSON (I. G.). — The anthelmintic efficiency of tetrachlorodifluoroethane in sheep infested with *Fasciola hepatica*. *The Aust. Vet. Journal*, 1960, 331-336.
- BUTYANOV (D. D.) et GUZMAN (Z. I.). — Comparizon of the efficacy of difluorotetrachloroéthane (Freon 112) and carbone tetrachloride against fasciolosis in sheep. *Trudi Nauchno-Issledovateloskogo Veterinarnogo Instituta-Minsk*, 1960, 1, 179-181.
- DEMIDOV (N. V.). — Difluorotétrachloroéthane and Felixan in fasciolosis in sheep. *Trudi Vsesoyuznogo Instituta Gelmintologii im. K. I. Skrjabina*, 1955, 32 (4), 29-32.
- DEMIDOV (N. V.). — The controle of fasciolosis in sheep on a state farm in the Moscou region. *Trudi Vsesoyuznogo Instituta Gelmintologii im. K. I. Skrjabina*, 1959, 6, 212-215.

- DEMIDOV (N. V.). — Large scale trials difluorotetrachloroéthane (Freon 112) for lever fluke in sheep. *Trudi Gel'Mintsh. Lat.*, 1959, 9, 89-90.
- DEMIDOV (N. V.). — Further investigations with difluorotetrachloroethane against fasciolosis in cattle. *Byulletin Nauchno-Tekhnicheskoi Informatsii Vsesoyuznogo Instituta Gelmintologii im. K. I. Skrjabina*, 1958, 4, 36-38.
- DEMIDOV (N. V.), DERIPASKO (P. G.) et KOVALEV (G. V.). — The use of difluorotetrachloroethane against fasciolosis in cattle. *Trudi Vsesoyuznogo Instituta Gelmintologii im. K. I. Skrjabina*, 1959, 6, 212-215.
- DEMIDOV (N. V.) et GARKAVI (B. L.). — Treatment of *Dicrocoelium* infection in Ruminants. *Sbornik Nauchno-Tekhnicheskoi Informatsii Vsesoyuznogo Instituta Gelmintologii im. K. I. Skrjabina*, 1960, n° 7/8, 23-25.
- DEMIDOV (N. V.), MAMERZHANOV (S. I.) et GOROKHOV (V. V.). — Field trials of Freon 112 as an anthelmintic against liver fluke in cattle. *Trudi Vsesoyuznogo Instituta Gel. Mint.*, 1962, 9, 239-240.
- GNEDINA (M. P.), KOTELNIKOV (G. A.), KRYUKOVA (K. A.), OZERSKAYA (V. N.) et SAKANOV (A. M.). — Comparative efficacy of anthelmintics against fasciolosis in sheep. *Byulletin Nauchno-Tekhnicheskoi Informatsii Vsesoyuznogo Instituta Gelmintologii im. Akademica K. I. Skrjabina*, 1958, n° 4, 30-35.
- GORDON (B. V.). — Recent advances in anthelmintics for use in sheep. *The Aust. Vet. Journal*, 1962, 38, 170-176.
- HASHIZUME (K.), NODA (R.), NODA (S.) et OSUGI (T.). — Fasciolicidal action of tetrachlorodifluoroethane (Freon 112). *J. Jap. Vet. Med. Ass.*, 1961, 14, 472-478.
- HEBBDEN (S. P.). — Recent advances in anthelmintics for use in sheep. *The Aust. Vet. Journal*, 1962, 38, 164.
- HORAK (I. G.). — Studies on paramphistomiasis. VI: the anthelmintic efficacy of Lintex and Freon against *Paramphistomum spp.* in sheep and cattle. *J. S. Afri. Vet. Med. Ass.*, 1964, 35, 161-166.
- MATEVOSYAN (E. M.) et KRYUKOVA (K. A.). — Large scale trials of Freon 112 and carbone tetrachloride in liquid paraffin against fasciolosis in cattle. *Sbornik Nauchno-Tekhnicheskoi Informatsii Vsesoyuznogo Instituta Gelmintologii im. K. I. Skrjabina*, 1961, n° 7/8, 34-42.
- ONO (Y.) et KIMURA (S.). — Studies on the treatment of fasciolosis. III: anthelmintic effect of Freon 112 on *Fasciola hepatica* in Ruminants. *J. Jap. Vet. Med. Ass.*, 1962, 15, 11-15.
- POGORELYN (A. I.) et MEREMINSKII (A. I.). — *Paramphistomum* infestation in cattle: treatment with Freon 112. *Mel'nikuk et Voitsekovskaya, Vet. Moscow*, 1961, n° 12, 25-26.
- TALEGON HERAS (F.). — Action of Freon 112 (difluorotetrachloroéthane) against *Fasciola*. Its use in Spain. *Bol. Inf. Cons. Col. Vet. Esp.*, 1963, 9, 31-36.
- UENO (M.), WATANABE (S.) et FUJITA (J.). — Studies on anthelmintics against the common liver fluke. II: action of Freon 112 in cattle. *Journal Jap. Vet. Med. Ass.*, 1960, 13, 151.