

## COMMUNICATIONS

---

### **Recherches sur la toxicité et les propriétés anthelminthiques de la Dithiazanine**

par J. GUILHON et G. JOLIVET

---

Il est possible, depuis quelques années, de lutter assez efficacement contre la plupart des Nématodes intestinaux de l'homme et des animaux : l'emploi de la thiodiphénylamine, de la pipérazine et de ses dérivés a marqué, à cet égard, un progrès important de la thérapeutique anti-parasitaire, mais il reste encore à trouver des substances douées d'une activité polyvalente, peu toxiques, qui pourraient combattre, avec les mêmes chances de succès, les différents parasites du tube digestif plus résistants tels que les Trichocéphales et les Strongyloïdes.

Dans cette perspective s'inscrirait l'utilisation d'un nouvel anthelminthique : la Dithiazanine, expérimentée, depuis 1957, aux Etats-Unis, qui se révélerait capable d'atteindre la plupart des Nématodes de l'intestin.

Cette substance qui se présente sous l'aspect d'une poudre bleu-verdâtre, peu soluble dans l'eau, est chimiquement l'iodure de 3-3' diéthylthiadicarbocyanine. On l'administre, pour éviter une intolérance stomacale, sous forme de dragées glutinisées. Elle est peu absorbée par la muqueuse intestinale, s'élimine avec les excréments qui sont intensément colorés en bleu, alors que les urines sont généralement claires ou peu teintées.

La Dithiazanine manifeste, d'après les auteurs américains, (SWARTZWELDER et coll., WAGNER et coll.) une activité marquée sur les Trichocéphales, les Oxyures et les Strongyloïdes de l'homme ; elle donnerait aussi de bons résultats pour chasser les Ascaris et les Ancylostomes. Elle est prescrite généralement à la dose de 20 mg/kg de poids corporel, en

N°	Race	Poids	Parasitisme avant traitement	Dose journalière	Durée du traite- ment	Parasitisme après traitement	Observations
			Nombre d'œufs par gr d'excréments			Nombre d'œufs par gr d'excréments	
1	Epagneul breton	12 kg	Trichures - 7000 Ancylostomes - 1200	15 mg/kg	5 j	0 (6 <sup>e</sup> semaine)	asthénie - anorexie - diarrhée violente - urines colorées
2	Epagneul breton	15 kg	Trichures - 7000 Ancylostomes - 1000	20 mg/kg	5 j	Trichures - 400 (10 <sup>e</sup> jour)	traitement assez bien sup- porté - diarrhée
3	Epagneul breton	17 kg	Trichures - 3000 Ancylostomes - 50	20 mg/kg	3 j	examen non effectué	vomissements une heure après chaque prise - meurt deux jours après la fin du traitement
4	Epagneul breton	8 kg	Trichures - 800	20 mg/kg	5 j	id.	animal très abattu surtout pendant les deux premiers jours du traitement
5	Epagneul breton	10 kg	Trichures - 1500 Ancylostomes - 50	20 mg/kg	5 j	id.	tristesse - inappétence
6	Anglo- français	40 kg	Ancylostomes - 1800	12 mg/kg	4 j	0 (15 <sup>e</sup> jour) 200 (un mois)	prostration - violente diar- rhée
7	Anglo- français	33 kg	Ancylostomes - 3000	20 mg/kg	7 j	0 (10 <sup>e</sup> jour)	asthénie - anorexie - diarrhée
8	Anglo- français	32 kg	Trichures - 600 Ancylostomes - 500	15 mg/kg	7 j	0 (10 <sup>e</sup> jour)	asthénie - diarrhée

trois prises quotidiennes, sans dépasser, toutefois, 600 mg par jour. La durée du traitement est variable (de quelques jours à deux ou trois semaines) selon le parasite à éliminer et le degré d'infestation de son hôte.

Ce nouvel anthelminthique serait assez bien supporté : les seules manifestations d'intolérance signalées se traduisent par des vomissements (environ 30 % des cas) qui ne présenteraient cependant pas une gravité suffisante pour arrêter le traitement.

BRUMPT et HO-THI-SANG qui ont utilisé récemment (1959) la Dithiazanine confirment son action sur les Strongyloïdes, les Trichocéphales et les Oxyures de l'homme. Mais ils observent que dans le traitement de l'Ascariidose, cette substance est inférieure à la Pipérazine et que les Ancylostomes y paraissent peu sensibles.

Chez l'animal, la Dithiazanine d'après Mc COWEN et coll. se montre très active sur les Oxyuridés de la souris, à des doses journalières, moyennes, de 15 mg/kg, administrées sept jours de suite. Elle agirait aussi sur les Trichocéphales, les *Ascaris* et les Ancylostomes du Chien. L'auteur traite avec succès et, semble-t-il, sans manifestations d'intolérance, des sujets de petite taille à raison de 10 ou 20 mg/kg, par jour, pendant une durée allant de quatre jours à plusieurs semaines.

Les résultats apparemment aussi favorables enregistrés par plusieurs auteurs américains nous ont incité à rechercher les possibilités d'emploi de la Dithiazanine contre divers helminthes des animaux domestiques.

A ces fins nous avons utilisé 28 animaux d'espèces différentes (8 chiens, 5 pigeons, 6 souris, 5 rats, 2 porcs, 1 mouton, 1 lapin). Seuls les chiens et les pigeons étaient parasités : les premiers par des Trichures et des Ancylostomes, les seconds par *Ascaridia columbae* et *Capillaria columbae*. Les autres sujets, indemnes de tout parasitisme, nous ont servi pour mieux apprécier la tolérance de plusieurs espèces animales à l'égard de la Dithiazanine.

### 1° CHIENS

Le médicament fut administré à doses variables (12 à 20 mg) sous forme de dragées, de façon différente : en une seule prise journalière pour les animaux 2, 6, 7 et 8 (voir tableau ci-contre) et en prises fractionnées (3 fois par jour)

pour les autres. Il est remarquable de noter que dans presque tous les cas l'état général des chiens s'est altéré assez sensiblement durant le traitement. L'un d'entre eux (n° 3) a succombé après avoir présenté de violents troubles digestifs (diarrhée, vomissements) ; une hyperthermie très élevée (41°) et des signes respiratoires ont précédé la mort.

L'autopsie a permis de constater une congestion importante du foie et du rein, un œdème pulmonaire, des muqueuses gastrique et intestinale hémorragiques. Cet exemple laisse supposer que la Dithiazanine ne serait pas dénuée de toxicité pour le chien même aux doses normalement appliquées en médecine humaine. Sans doute, dans le cas cité, le médicament n'est-il pas seul responsable de la mort. Bien que cliniquement l'animal ne fût pas soupçonné, avant le traitement, de manifestations d'intolérance, il est probable qu'une parasitose ancienne et récidivante altérant la muqueuse intestinale et secondairement le foie et les reins, devait prédisposer ce sujet à de graves accidents (1).

La Dithiazanine s'est montrée active sur les Trichocéphales toujours difficiles à éliminer. Son action sur les Ancylostomes n'est pas totalement négligeable, mais nous n'avons pu la préciser exactement.

## 2° PIGEONS

Quatre pigeons parasités par *Ascaridia columbae* et *Capillaria columbae* ont été traités par l'administration d'une forte dose de Dithiazanine (200 mg/kg, en moyenne, en une seule prise). Un pigeon est mort quelques heures après le traitement. L'autopsie n'a révélé aucune lésion macroscopique ; les parasites pourtant soumis à l'action médicamenteuse étaient encore vivants. Un second pigeon est mort cinq jours après le traitement sans présenter d'autres lésions visibles que celles d'une entérite : son parasitisme ne s'était pas modifié. L'examen coproscopique chez les deux pigeons qui ont survécu ne traduisait également aucun changement dans leur degré d'infestation.

Un cinquième, porteur exclusivement de *Capillaria*, qui

---

(1) Nous remercions très vivement notre confrère, M. GROULADE, de nous avoir transmis ces indications.

a reçu 20 mg/kg de Dithiazanine, pendant 4 jours, a fort bien supporté le traitement (absence de diarrhée) et l'examen coproscopique s'est révélé négatif, quatre jour après la fin de l'intervention.

### 3° ESPÈCES ANIMALES DIVERSES

Les autres espèces auxquelles nous avons administré la Dithiazanine n'étaient pas parasitées. C'est donc à la seule recherche de la tolérance que nous nous sommes attachés.

Six souris, des deux sexes, d'une trentaine de grammes, en moyenne, qui reçurent quotidiennement des doses de 20, 30 et 50 mg/kg de Dithiazanine, en poudre, sont mortes entre le second et le cinquième jour de traitement. L'autopsie a révélé une gastrite et une légère entérite.

La même substance, en poudre, administrée à cinq rats, quatre jours de suite, à raison de 20 mg/kg, fut bien supportée.

Deux porcs (30 et 40 kg) ont également absorbé de la Dithiazanine. L'un de 40 kg en reçut une seule fois, 20 mg/kg, soit 800 mg. Le lendemain l'animal était prostré, présentait une forte diarrhée bleuâtre, se plaignait lorsqu'on l'obligeait à se déplacer. Vingt-quatre heures plus tard il succombait. Outre des foyers pasteurelliques pulmonaires, l'autopsie révélait une entérite aiguë, un foie et des reins congestionnés. La muqueuse gastrique que le médicament, enrobé en dragées, n'avait pu irriter, était indemne. Le second porc de 30 kg, en plus mauvais état que le précédent, supporta sans présenter de troubles, deux traitements institués à quatre jours d'intervalle : le premier à raison de 20 mg/kg, par jour, pendant 5 jours consécutifs, le second à raison de 30 mg/kg, par jour, durant trois jours consécutifs.

Enfin, un mouton et un lapin ont reçu chacun 30 mg/kg de Dithiazanine, cinq jours de suite, sans qu'aucun trouble ne soit observé.

Ces quelques résultats toxicologiques tendent à montrer que les diverses espèces animales réagissent assez différemment à l'administration de ce corps émettant et que les facteurs individuels, encore difficiles à préciser, semblent devoir jouer un rôle qui n'est sans doute pas négligeable.

## CONCLUSIONS

Les recherches que nous avons effectuées afin d'apprécier le pouvoir anthelminthique et la toxicité de la Dithiazanine permettent, malgré le petit nombre de sujets traités (28 animaux appartenant à sept espèces), d'avoir cependant une opinion sur ses possibilités d'administration à différentes espèces animales, infestées par divers nématodes, parasites du tractus digestif.

Il ressort des résultats obtenus que :

- 1° sur 28 animaux traités, 10 sont morts après avoir reçu des doses identiques ou voisines (20 à 50 mg/kg) de celles qui sont préconisées aux Etats-Unis ;
- 2° la Dithiazanine, pour limiter son pouvoir émétisant, doit être administrée en dragées parfaitement glutinisées afin que sa libération n'intervienne qu'au niveau de l'intestin grêle ;
- 3° administrée en poudre elle est plus toxique pour les souris que pour les rats ;
- 4° les chiens paraissent plus sensibles que les enfants aux mêmes doses de 20 mg/kg absorbées, en dragées, cinq jours de suite ;
- 5° les pigeons semblent pouvoir supporter une dose unique relativement élevée de l'ordre de 200 mg/kg (deux morts sur quatre) ;
- 6° le pouvoir anthelminthique de la Dithiazanine s'exerce plus nettement sur les Trichures que sur les Ancylostomes et il s'est révélé nul à dose unique, élevée, à l'égard d'*Ascaridia columbae*. Il est plus difficile d'avoir une opinion sur sa nocivité à l'égard de *Capillaria columbae* si résistant à toutes les interventions thérapeutiques connues (1).

## BIBLIOGRAPHIE

- Mc COWEN (M.C.), CALLANDER (M.E.), BRANDT (M.C.) -- The anthelmintic effect of dithiazanine in experimental animals. *Am. J. of Trop. Med. and Hyg.*, 1957, 6 (5), 894-897.

(1) Ce corps n'est pas encore commercialisé en France et s'il devait l'être, certaines précautions devraient être prises plus spécialement lors de son administration aux Carnivores.

- 
- SWARTZWELDER (J.C.), FRYE (W.W.) MUHLEISER (J.P.), MILLER (J.H.), LAMPERT (R.), CHAVARRIA (A.P.), ABADIE (S.H.), ANTHONY (S.O.), SAPPENFIELD (R.W). — Dithiazanine, an effective broad-spectrum anthelmintic. Results of therapy of trichuriasis, strongyloidiasis, entobiasis, ascariasis and hookworm infection. *The J. of the Am. Med. Ass.*, 1957 (16), 165, 2063-2067.
- SWARTZWELDER (J.C.), LAMPERT (R.), MILLER (J.H.), SAPPENFIELD (R.W.), FRYE (W.W.), ABADIE (S.H.), COCO (L.J.). — Therapy of trichuriasis and ascariasis with dithiazanine. *Am. J. of Trop. Med. and Hyg.*, 1958, 7 (3), 329-333.
- WAGNER (E.J.), LEMON (F.R.), BURNETT (H.S.). -- The use of dithiazanine in the treatment of helminthiasis in Mexican farm-laborers. *Am. J. of Trop. Med. and Hyg.*, 1958, 7 (6), 600-602.
- BRUMPT (L.C.), HO-THI-SANG. — La dithiazanine, nouveau vermifuge polyvalent actif contre les strongyloïdes, les trichocéphales et les oxyures. *Presse Méd.*, 1959, 67 (8), 289-290.
-