

Etude du pouvoir anthelminthique du Bromophénophos à l'égard de divers endoparasites du mouton et du zébu de la république du Tchad

par J. GUILHON, M. GRABER
et E. BIRGI

RESUME

Le Bromophénophos, nouvel ester phosphorique bromé a révélé, dans les conditions d'expérimentation imposées par le milieu tchadien, une bonne efficacité pour lutter contre la fasciolose à *Fasciola gigantica* du zébu et du mouton, à des doses comprises entre 10 et 25 mg/kg selon l'espèce traitée et l'âge du Trématode, immature ou pondeur.

Son coefficient chimiothérapique semble laisser une marge suffisante pour éviter des accidents mortels, si les doses indiquées sont constamment respectées.

Le Bromophénophos ou Phosphate diacide 2 (4 4', 6 6' tétrabromo 2' hydroxybiphényle) a été récemment (1968) obtenu par synthèse, en Hollande, par S. Van der MEER et H. POUWELS (*). Des essais de traitement ont été entrepris, dans ce même pays, avec ce nouvel ester phosphorique tétrabromé, contre la fasciolose hépatique des ruminants. Pour les bovins la dose de 12 mg/kg serait suffisante (REINDERS, 1969) alors que celle de 16 mg/kg serait préférable pour les ovins (KRUYT et Van der STEEN, 1969).

Par ailleurs les effets du traitement appréciés sur 4.300 animaux seraient passagers et moins marqués que ceux que provoque l'administration d'hexachlorophène. Ils se traduisent par une légère diminution de la production lactée et par une faible réaction intestinale.

En Afrique tropicale il a paru intéressant, compte tenu de l'importance de la fasciolose à *Fasciola gigantica* qui intéresse, environ, plus

du tiers des zébus et, dans certaines zones un grand nombre d'ovins, de déterminer la valeur anthelminthique du nouvel organo-phosphoré et la sensibilité des moutons et des zébus à son égard.

Ce travail fait partie d'une étude plus générale des antidiostomiens actuels, dont l'emploi pose en Afrique divers problèmes, surtout lorsqu'il s'agit de campagnes massives de déparasitage.

Un bon antidiostomien, en milieu tropical, doit être :

- le plus polyvalent possible, c'est-à-dire actif non seulement contre *Fasciola gigantica* mais aussi contre les Paramphistomidés et les Gastrothylacidés, si fréquents dans la panse des ruminants et éventuellement contre les Anoplocéphalidés responsables des cestodoses des herbivores;
- peu toxique;
- facilement administrable en comprimés ou en tablettes, rigoureusement dosées, qui peuvent être facilement distribués par le propriétaire du troupeau. Dans de nom-

(*) Dans les laboratoires de l'Amsterdam chimie-farmacie NV sous le nom de 4,4' 6,6' - tétrabromo - 2,2' biphényldiol mono (dihydrogenphosphate) selon la nomenclature utilisée par les auteurs.

breuses régions la mise en suspension doit être proscrite car elle présente des inconvénients (erreur de dosage, rareté de l'eau).

MATERIEL ET METHODE

1. Matériel

Trente-trois animaux dont 25 moutons et 8 zébus furent utilisés selon la répartition ci-après :

	Moutons	Zébus
Essais thérapeutiques proprement dits	10	3
Essais de toxicité	10	3
Témoins	5	2

Ces animaux originaires de la région de Fort-Lamy, ont été (sauf pour les essais de toxicité) soumis à des infestations expérimentales, à l'aide de métacercaires de *Fasciola gigantica*. Ils hébergeaient cependant à l'état naturel des parasites internes en petit nombre, à savoir :

Moutons

Espèces parasitaires

<i>Schistosoma bovis</i>	2
<i>Moniezia expansa</i>	2
<i>Stilesia globipunctata</i>	5
<i>Avitellina centripunctata</i>	1
<i>Avitellina woodlandi</i>	3
<i>Strongyloides papillosus</i>	4
<i>Oesophagostomum columbianum</i>	3
<i>Haemoncus contortus</i>	2
<i>Buckleyuris globulosa</i>	1
<i>Oestrus ovis</i>	6

Zébus

Espèces parasitaires

<i>Schistosoma bovis</i>	1
<i>Bosicola radiatum</i>	3
<i>Cooperia punctata</i>	2
<i>Cooperia pectinata</i>	5
<i>Haemoncus contortus</i>	2
<i>Buckleyuris globulosa</i>	1
<i>Artionema labiato-papillosa</i>	1

Il s'agissait en général d'animaux en assez bon état, sauf à la fin du mois de juillet 1969.

Les poids des moutons s'échelonnaient de 21 à 52 kilogrammes et celui des bouvillons de 84 à 176 kilogrammes. Enfin les essais eurent lieu du mois d'avril au mois d'août 1969.

2. Méthode

Pour les Nématodes et les Cestodes, le protocole, très classique, a déjà été décrit à plusieurs reprises.

Pour *Fasciola gigantica*, nous avons procédé à des infestations expérimentales, selon un protocole qui s'apparente à celui décrit par BORAY (1964).

Les moutons sont choisis dans des troupeaux peu parasités et où la fasciolose n'existe pas. Des examens coproscopiques de contrôle répétés tous les jours, durant une semaine, permettent au départ d'éliminer les ovins qui pourraient être porteurs de *Fasciola gigantica*. La période d'observation terminée, on administre aux animaux 100 à 200 métacercaires provenant de Limmées (*Lymnea natalensis*) entretenues au laboratoire. Les métacercaires âgées de 7, 8 et 9 jours, après avoir été comptées à la loupe, sont administrées en suspension dans l'eau par voie orale.

Tableau N° I

Moutons : infestations expérimentales

	100 métacercaires		200 métacercaires	
	Traités	Témoins	Traités	Témoins
Nombre d'animaux	8	3	2	2

L'infestation ainsi réalisée, les ovins reçoivent 42, 49, 56, 68, 74, 90-92 et 115 jours après la contamination une dose unique, variable, de Bromophénophos.

Les ovins de la première série (42 à 68 jours) sont accompagnés de deux témoins ayant reçu le même nombre de métacercaires (100) de même origine et sacrifiés aux jours J + 42 et J + 68.

Il en est de même pour la seconde série (74 à 115 jours). 100 à 200 métacercaires sont données aux témoins et aux sujets traités. Les témoins sont abattus à J + 75, J + 90 et J + 115.

Le médicament, qui se présente sous la forme de bâtonnets de 4,5 g, renfermant 830 mg de substance active, a été administré par voie orale, à la bouteille.

Les fèces sont alors recueillies et examinées, de manière à mettre éventuellement en évidence les parasites expulsés.

Les moutons sont tués 4 jours après l'inter-vention thérapeutique. Le foie et les poumons sont immédiatement isolés et disséqués pour mettre en évidence les jeunes fascioles et apprécier leur état de survie, ce qui est parfois délicat.

Pour les douves de plus de 75 jours, on apprécie leurs mouvements dans de l'eau ou de la bile à + 39° C et dans de l'eau formolée salée, et on constate leur absence ou leur présence dans la vésicule biliaire et le canal cholédoque. Une douve morte est en extension maximale et ne se contracte pas au contact des milieux liquides tièdes. Elle perd l'aspect plissé caractéristique que prennent les douves vivantes à la fixation. Souvent, les plus âgées deviennent diaphanes, transparentes et s'imprègnent de bile, ce qui les rend verdâtres.

Pour les fascioles de moins de 75 jours, on opère de la même façon, en partant de la périphérie du foie sous la capsule de Glisson où les douves de 42-50 jours sont toujours nombreuses. On apprécie leurs mouvements (*) (à la loupe), leur état de contraction en présence d'eau tiède ou d'eau formolée salée, leur aspect extérieur (blanc grisâtre sans transparence en cas de mort; blanc porcelaine et en extension en cas de survie) et leur degré d'enkystement : en effet, avec certains médicaments, la mort du parasite immature est extrêmement rapide. Il se comporte alors comme un corps étranger et une réaction inflammatoire destinée à éliminer le Trématode se produit en quelques heures; le parasite adhère alors fortement au tissu hépatique et se replie sur lui-même. Son extraction présente quelques difficultés. Les douves recueillies dans les voies biliaires des témoins furent comparées à celles prélevées dans le foie des sujets traités.

Quand les parasites, visibles à l'œil nu, sont extraits du parenchyme hépatique, on dilacère le foie que l'on divise en menus morceaux; on ajoute de l'eau et on agite violemment; puis, on retire manuellement les éléments les plus volumineux et on tamise la suspension ainsi obtenue. Les douves arrêtées par le tamis sont également décomptées.

On compare alors le nombre de fascioles encore vivantes à celui des distomes morts et

on établit le pourcentage d'efficacité pour chaque dose expérimentée, compte tenu de l'ancienneté de l'infestation.

La même technique a été utilisée pour les bouvillons infestés depuis 103 et 104 jours au moyen de 250 métacercaires âgées de 13 et 15 jours et provenant de Limnées élevées au laboratoire. Les témoins ont reçu le même nombre de métacercaires, à la même date.

3. Les doses

D'une façon générale, on sait que, pour les distomes hépatiques du genre *Fasciola*, plus les parasites sont jeunes, plus les quantités de médicament à administrer doivent être élevées. Avec le Nitroxynil par exemple, quand on a affaire, chez le zébu, à des douves de 40-50 jours, il faut au moins doubler la dose habituelle, valable pour les fascioles de 105 jours qui commencent à pondre (GRABER, 1969).

Dans le cas du Bromophénophos les doses ont été réparties de la façon suivante :

Tableau N° II

	Ancienneté de l'infestation	Doses utilisées
Moutons	42 jours	16,5, 22 et 33 mg/kg
	49 "	16,5 mg/kg
	56 "	22 "
	68 "	16,5 "
	74 "	22 "
	90-92 "	16,5 "
	115 "	15 "
Bouvillons	103 jours	12,5 "
	104 "	10 "

RESULTATS

A. Moutons

1. *Action sur Schistosoma bovis*
Nulle à 15 et 50 mg/kg.

(*) Ils sont toujours très fugaces.

2. Action sur les Nématodes du tractus digestif

TABLEAU N° III

Action sur les Nématodes du tractus digestif

Doses (mg/kg)	Nombre d'animaux encore parasités					
	15	16,5	22	50	75	125
Parasites						
<i>Strongyloides papillosus</i>	néant	néant	1 sur 1	2 sur 2	1 sur 1	néant
<i>Oesophagostomum oclumbianum</i>	néant	1 sur 1	néant	1 sur 1	néant	néant
<i>Haemoncus contortus</i>	1 sur 1	néant	néant	néant	néant	1 sur 1
<i>Buckleyaris globulosa</i>	néant	néant	néant	1 sur 1	néant	néant

Aucune élimination d'*Haemoncus* ou d'*Oesophagostomum* n'a été observée.

3. Action sur les Cestodes intestinaux

TABLEAU N° IV

Action sur les Cestodes

Doses (mg/kg)	Nombre d'animaux encore parasités			
	16,5	22	33	50
Parasites				
<i>Moniezia expansa</i>	2 sur 2	néant	néant	néant
<i>Stilesia globipunctata</i>	2 sur 2	2 sur 2	1 sur 1	néant
<i>Avitellina centripunctata</i>	néant	néant	1 sur 1	néant
<i>Avitellina woodlandi</i>	1 sur 1 (27 g)	1 sur 1 (30 g)	1 sur 1 (7 g)	néant

Le Bromophénophos est dépourvu de tout pouvoir anthelminthique à l'égard de *Moniezia expansa*, *Avitellina centripunctata* et *Avitellina woodlandi*. En ce qui concerne *Stilesia globipunctata*, dans certains cas, les proglottis disparaissent, mais les scolex persistent dans les nodules duodénaux.

4. Action sur *Oestrus ovis*

Le Bromophénophos étant un composé organo-phosphoré on pouvait penser qu'il serait peut-être capable d'agir sur *Oestrus ovis* des sinus. Malheureusement il n'en est rien, comme le montre le tableau V.

Les résultats groupés dans ce tableau montrent qu'il n'y a aucune différence significative

entre les témoins (1 sur 5 porteur d'*Oestrus ovis*) et les animaux traités (5 sur 20).

5. Action sur *Fasciola gigantica*
(Voir tableau n° VI.)

a) La lecture du tableau indique que le Bromophénophos à la dose de 16,5 mg/kg ne détruit, entre 6 et 7 semaines après l'infestation, que 65 p. 100 des fascioles en cours de migration dans le parenchyme hépatique.

Entre 9 et 10 semaines, la plupart des Trématodes sont touchés par l'antidistomien, mais certains présentent encore des mouvements ralentis qui, dans l'eau tiède, ne durent que quelques minutes. Rien ne prouve, cependant, que ces parasites « *in situ* » ne soient pas

TABLEAU N° V
Action sur *Oestrus ovis*

Doses (mg/kg)	Nombre de moutons parasités	Nombre de parasites en vie après traitement		
		1er stade	2è stade	3è stade
15	1	néant	1	-
22	1	néant	néant	1
50	2	néant	3	néant
125	1	néant	4	1
Témoin	1	néant	7	néant

TABLEAU N°VI
Action du Bromophénophos sur *Fasciola gigantica*

Doses (en mg/kg) et âge de l'infestation	Nombre de métacercaires administrées (témoins et traités)	Traités - Nombre de douves à l'autopsie			Témoins - Nombre de douves vivantes à l'autopsie
		Vivantes	Mortes	Efficacité	
Infestation de 42 jours -mouton n°52 (16,5 mg/kg)	100	3	6	66 p.100	Mouton n°33 43
-mouton n°53 (22 mg/kg)	100	1	14	93 "	Mouton n°34 34
-mouton n°54 (33 mg/kg)	100	0	13	100 "	
Infestation de 49 jours -mouton n°55 (16,5 mg/kg)	100	2	5	1 "	- id -
Infestation de 56 jours -mouton n°50 (22 mg/kg)	100	0	34	100 "	- id -
Infestation de 68 jours -mouton n°51 (16,5 mg/kg)	100	2 mouvements ralentis- meurent en quelques minutes	8		- id.-
Infestation de 74 jours -mouton n°36 (22 mg/kg)	200	0	foie 80 poumon 6	100 "	Mouton n°39 61 Mouton n° 35 10
Infestation de 90-92 j. -mouton n°31 (16,5 mg/kg)	100	0	10	100 "	Mouton n°19 8
-mouton n°38 (16,5 mg/kg)	200	0	12	100 "	Mouton n°39 61
Infestation de 115 jours -mouton n°32 (15 mg/kg)	100	grosses lésions sans parasites 4 jours après le traitement.			Mouton n°19 8

capables de conserver leur vitalité et de donner ultérieurement des adultes bien vivants, susceptibles de pondre et de disséminer des œufs dans le milieu extérieur.

A partir de 12 semaines, la dose de 16,5 mg/kg est suffisante. Il est probable que la dose de 15 mg/kg permet de chasser les douves adultes mûres, stade qui est atteint chez le mouton entre 113 et 136 jours, selon les animaux et la saison.

b) La dose de 22 mg/kg au-delà de 8 semaines tue tous les parasites immatures. Entre 6 et 8 semaines, le pourcentage est de 93 - 100 p. 100.

c) La dose de 33 mg/kg détruit en totalité les fascioles de six semaines.

d) En définitive, les doses suivantes peuvent être préconisées au cours de la période prépa-

tente, quand on connaît l'âge, même approximatif de l'infestation :

— entre 6 semaines et 10 semaines, 22 à 25 mg/kg;

— entre 10 semaines et 16 semaines, 15 - 16,5 mg/kg.

B. Bouvillons

Les essais ont été limités à trois animaux traités à 10 et 12,5 mg/kg. Le Bromophénophos dans l'organisme des zébus semble avoir une certaine action sur *Bosicola radiatum* adulte et mûr à 12,5 mg/kg (21 parasites éliminés). Par contre, le médicament est inactif à l'égard de *Cooperia pectinata*, de *Cooperia punctata* et d'*Haemoncus contortus*.

Sur *Fasciola gigantica*, 103 et 104 jours après l'infestation les résultats sont les suivants :

TABLEAU N° VII

N°	Nombre de métacercaires administrées	Doses (mg/kg)	Age des douves (jours)	Nombre de douves à l'autopsie	Efficacité
26	250	12,5	103	18 mortes	Totale
28	250	10	104	31 mortes	Totale
37	250	Témoin		4	
33	250	Témoin		47	

Les résultats obtenus à Farcha, sur *Fasciola gigantica* paraissent confirmer les observations faites par les auteurs hollandais et ceux qui ont été recueillis à Alfort sur des moutons parasités naturellement par *Fasciola hepatica*.

Le Bromophénophos semble agir assez rapidement sur les parasites qui, lorsqu'ils ont atteint les canaux biliaires d'une certaine importance (vers 90 - 113 jours) sont chassés vers le canal cholédoque et vers la vésicule où ils sont souvent rencontrés. Parfois, au bout de 4 jours, les parasites disparaissent complètement, en ne laissant subsister que les traces de leur passage (mouton n° 32).

La vitesse d'élimination des fascioles adultes demanderait à être précisée de façon plus exacte car, en matière de prophylaxie, ce point de détail a son importance lorsqu'il s'agit de remettre un animal traité sur un pâturage neuf

où vivent des Linnées. Il importe en effet de savoir au bout de combien de temps cette opération est possible, sans risque de réinfestation.

TOXICITE

Pour étudier la toxicité du Bromophénophos sur les ruminants domestiques du Tchad (zébus et ovins) des doses uniques progressivement croissantes ont été administrées par voie orale.

A. Moutons

Le Bromophénophos jusqu'à 75 mg/kg est bien toléré et les réactions de l'animal sont faibles; elles se manifestent vers 50 mg/kg par une passagère anorexie et un léger abattement qui ne durent pas. Parfois, surtout lorsque les animaux sont en très mauvais état, des acci-

TABLEAU N° VIII

Doses mg/kg	Nombre de moutons utilisés	Mortalité	Observations
15	1	0	-
16,5	5	0	-
22	3	0	-
33	1	0	-
44	1	1	mauvais état général
50	3	0	-
75	2	0	-
100	2	2 sur 2	état médiocre
125	2	2 sur 2	état médiocre

dents mortels sont susceptibles de se produire à des doses plus faibles (44 mg/kg notamment).

Au Tchad, les doses de 100 et 125 mg/kg paraissent être, dans tous les cas, mal supportées. Il s'agissait, à cette époque de l'année (juillet 1969) de moutons maigres et sous-alimentés, du fait d'une fin de saison sèche particulièrement sévère.

L'intoxication par le Bromophénophos débute, dans les heures qui suivent le traitement, par des coliques sourdes et une prostration profonde. L'anorexie est totale. On observe également, dans certains cas, une diarrhée noire, plus ou moins abondante. L'amaigrissement est rapide chez les moutons qui survivent le plus longtemps.

A l'autopsie, ce qui frappe, c'est l'aspect congestionné des organes. Les lésions principales siègent au niveau de l'intestin. Ce sont essentiellement des hémorragies diversement étendues et plus ou moins localisées. La mort survient entre 36 heures et environ 5 jours après l'administration du médicament.

B. Bouvillons

Trois animaux ont reçu 50, 75 et 100 mg/kg. Ils sont tous les trois morts en 36 - 80 heures.

Les symptômes et les lésions observées étaient semblables à celles qui ont été constatées sur les cadavres des moutons intoxiqués.

CONCLUSION

Le Bromophénophos ou Phosphate diacide 2 (4 4', 6 6' tétrabromo 2' hydroxybiphényle) s'est révélé un médicament actif en milieu tropical sur *Fasciola gigantica*.

Les doses optimales à administrer respectivement au zébu et au mouton, en fonction de l'âge des fascioles, paraissent être les suivantes :

1. Zébu : Distomes de plus de 100 jours : 10 mg/kg.
2. Mouton : Distomes de 6 - 10 semaines : 22 à 25 mg/kg.
3. Mouton : Distomes de 10 - 16 semaines : 15 - 16,5 mg/kg.

Le médicament agit rapidement sur les parasites présents dans les canaux biliaires. En quelques jours ils sont chassés vers le canal cholédoque et la vésicule ou même disparaissent complètement.

Les doses de 50 mg/kg sont mortelles pour le zébu ainsi que celles de 100 à 125 mg/kg pour le mouton. Dans cette espèce, des accidents peuvent se produire à des doses moindres (44 mg/kg). En prophylaxie de masse, dans des troupeaux où l'état général des ovins laisse à désirer, le Bromophénophos demande à être utilisé avec beaucoup de prudence.

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

SUMMARY

Anthelmintic power of Bromophenophos on different helminth parasites of sheep and zebu cattle in Chad

Bromophenophos, a new brominated organophosphorous is, in experimental conditions of Chad, active on *Fasciola gigantica* of sheep and zebu cattle. The doses are included between 10 and 25 mg/kg, according to the species and fluke's age (adult or immature).

In these conditions, the margin for safety seems to be adequate and no fatal accidents are noted.

RESUMEN

Estudio del poder antihelmíntico del Bromofenofos contra varios endoparásitos de la oveja y del cebú de la República de Chad

El Bromofenofos, nuevo ester fosforico bromado demostró, en las condiciones de experimentación impuestas por el medio de Chad, una buena eficacia para luchar contra la distomatosis con *Fasciola gigantica* del cebú y de la oveja, en dosis inclusas entre 10 y 25 mg/kg según la especie tratada y la edad del tremátodo, inmaduro o ponedor.

Su coeficiente quimioterapéutico parece dejar un margen suficiente para evitar accidentes mortales, si se respetan constantemente las dosis indicadas.

BIBLIOGRAPHIE

- BORAY (J. C.), « Standardization of techniques for pathological and anthelmintic studies with *Fasciola spp* », Proc. Symp. Evaluation of anthelmintics, Hanovre 1963. Merck Sharp and Dohme, 1964, 34-35.
- GRABER (M.), « Etude du pouvoir anthelminthique du 16.886 R.P. à l'égard de divers helminthes du zébu de la République du Tchad », C.R. Exp. Farcha, août 1969, 55 p.
- GUILHON (J.), GRABER (M.) et BARNABE (R.), « Action fasciolicide d'un nouvel ester phosphorique tétrabromé et sa toxicité pour le mouton », *Bull. Acad. vét.*, 5 février 1970.
- KRUYT (W.) et Van der STEEN (E. J.), « Experiments with a new anthelmintic against the liver fluke » (en hollandais), *Tijdschr. Diergeneesk* 1969, **94**, 4, 308-323.
- MEER (Van der) et POUWELS (H.), « 4,4', 6,6'-tetrabromo-2,2' biphényldiol mono (dihydrogen phosphate), A new agent for combating Distomatosis », *J. Med. Chem.* 1969, **12**, 534.
- REINDERS (J. S.), « Field research in cows with a new drug against Distomatosis (Ph 1882); comparison with Hexachlorophene and testing on side-effects » (en hollandais), *Tijdschr. Diergeneesk* 1969, **94**, 4, 324-330.