

# Etude, chez le zébu des zones tropicales, du pouvoir anthelminthique de deux composés dibenzeniques, dérivés bromés de la Salicylanilide

par M. GRABER et BIRGI (\*)

## RESUME

L'auteur étudie le pouvoir anthelminthique de deux dérivés bromés de la Salicylanilide : l'Hilomid et son composant tribromé. Les deux médicaments ont un spectre d'activité étendu qui intéresse les *Fasciola gigantica* mûres âgées de plus de 77 semaines, les Paramphistomidés et les Gastrothylacidés adultes de la panse, *Thysaniezia ovilla* et des Nématodes tels que *Bunostomum phlebotomum* et *Bosicola radiatum*.

Les médicaments sont administrés, sans mise à la diète préalable, à la dose de 50 mg/kg pour l'Hilomid et de 30-35 mg/kg pour le dérivé tribromé. Les doses ne sont pas répétées.

La marge de sécurité varie en fonction de l'âge et de l'état des animaux : elle paraît dans l'ensemble suffisante (C/T = 3 à 5).

Les résultats sont moins bons lorsqu'il s'agit de traiter des distomatoses récentes. Avec le Dérivé tribromé, les doses doivent être sensiblement augmentées, ce qui réduit d'autant le coefficient chimiothérapeutique. Dans ce cas, des précautions s'imposent (pesées des animaux et administration d'une dose rigoureusement exacte).

## INTRODUCTION

En Afrique centrale (Tchad, Nord-Cameroun et R.C.A.), les Trématodes gastriques et hépatobiliaires du zébu et du bœuf sont particulièrement fréquentes de la forêt équatoriale au Sahel, c'est-à-dire entre les isohyètes 650 et 1.700 mm (GRABER et collab., 1966; GRABER, 1969; BIRGI et GRABER, 1969; GRABER et collab., 1969).

De nombreux parasites, seuls ou en association, interviennent dont *Dicrocoelium hospes*, *Fasciola gigantica*, des Paramphistomidés (*Paramphistomum microbothrium*, *Cotylophoron cotylophorum*, *Calicophoron calicophorum*, *Calicophoron ijimai*, *Calicophoron raja*, *Ste-*

*phanopharynx compactus*, *Bothriophoron bothriophoron*) et des Gastrothylacidés (*Carmyerius spatiosus*, *Carmyerius papillatus*, *Carmyerius parvipapillatus*, *Carmyerius gregarius* et *Carmyerius graberi*). Les taux d'infestation sont élevés : 35 à 62 p. 100 pour *Fasciola gigantica*; 0,5 à 46 p. 100 pour *Dicrocoelium hospes*; 5 à 72 p. 100 pour les Paramphistomidés et 9 à 43 p. 100 pour les Gastrothylacidés.

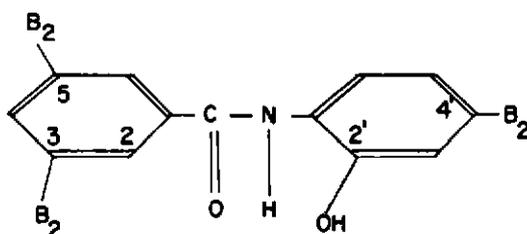
Exerçant leur pouvoir pathogène sur des animaux sous-alimentés une bonne partie de l'année (en saison sèche), ces helminthes provoquent des pertes, directes et indirectes, sérieuses qu'il importe de limiter au maximum.

Actuellement, la prophylaxie tend, dans la nature, à détruire les vecteurs (*Limnaea natalensis*) et, chez l'hôte, les « Distomes » du foie et de la panse à l'aide d'anthelminthiques divers. En cette matière, depuis 10 ans, des progrès spectaculaires ont été réalisés en Eu-

(\*) Institut d'Elevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux, Maisons-Alfort; Laboratoire de Farcha, Fort-Lamy, République du Tchad; Chaire de Parasitologie, Ecole nationale vétérinaire de Lyon.

rope, en Amérique et en Australie. En Afrique, outre quelques essais effectués dans l'Est et au Sud du continent, des recherches ont été entreprises depuis 1964 au laboratoire de Farcha (République du Tchad) en vue de déterminer, chez le zébu, le pouvoir anthelminthique d'une dizaine d'antidistomiens récents. Deux d'entre eux qui sont connus depuis 1963 (LIENERT) ont retenu plus particulièrement l'attention : ce sont des composés dibenzéniques, dérivés bromés de la Salicylanilide.

Le premier est constitué par un mélange à parties égales de dibromo 4'5 Salicylanilide et de tribromo 3,4,5 Salicylanilide (= Hilomid<sup>(1)</sup> = mitényl). Il a fait l'objet de nombreuses études, tant chez le mouton que chez le bœuf. Il se présente sous l'aspect d'une poudre blanc-grisâtre, fine, inodore, renfermant 90 p. 100 de principes actifs. Le second est le dérivé tribromé seul, sous forme de comprimés de un gramme :



## MATERIEL ET METHODE

### 1. Les animaux

86 animaux au total ont été mis en expérience en 1968-1969, dont 58 bouvillons et 28 vaches âgées. Les premiers, originaires de Fort-Lamy et de Bouar, pesaient en moyenne 107 kg (de 38 à 191) et les secondes 252 kg (de 165 à 379)<sup>(2)</sup>.

Ils ont été choisis au hasard dans les troupeaux et l'échantillonnage est assez représentatif de ce que l'on peut trouver en zone sahélienne.

Leur état d'entretien était, dans l'ensemble, très moyen, sinon mauvais.

Plusieurs lots ont été constitués.

TABLEAU N° I

|  | Bouvillons      |         | Vaches âgées |                 |
|--|-----------------|---------|--------------|-----------------|
|  | Dérivé tribromé | Hilomid | Hilomid      | Dérivé tribromé |
| Essais thérapeutiques proprement dits :  | 8               | 3       | 8            | 12              |
| - Témoins                                | 2               | 7       | 1            | 3               |
| Essais sur <i>F. gigantica</i> immatures | 9               | 1       | -            | -               |
| - Témoins                                | 6               | 1       | -            | -               |
| Essais de toxicité                       | 3               | 8       | 1            | 3               |

(1) Astra Pharmaceuticals, Suède; Sovétal, France.

(2) Bœufs Kouris et métis zébus-Kouris (Masakory).

## 2. Les parasites

Les helminthes suivants ont été recueillis à l'autopsie :

TABLEAU N°II  
Parasites en cause

| Espèces parasites                   | Vaches âgées |         | Bouvillons |         | Total |
|-------------------------------------|--------------|---------|------------|---------|-------|
|                                     | Traités      | Témoins | Traités    | Témoins |       |
| <i>Dicrocoelium hospes</i>          | -            | -       | 4          | 4       | 8     |
| <i>Fasciola gigantica</i>           | 17           | 2       | 13         | 10      | 42    |
| <i>Cotylophoron cotylophorum</i>    | -            | -       | 1          | 3       | 4     |
| <i>Paramphistomum microbothrium</i> | 4            | 2       | -          | 2       | 8     |
| <i>Paramphistomum</i> sp.           | 8            | -       | 2          | -       | 10    |
| <i>Camynerius spatiosus</i>         | 1            | -       | -          | -       | 1     |
| <i>Camynerius papillatus</i>        | 2            | 1       | -          | -       | 3     |
| <i>Camynerius parvi papillatus</i>  | 1            | -       | -          | -       | 1     |
| <i>Camynerius graberi</i>           | -            | 1       | -          | -       | 1     |
| <i>Schistosoma bovis</i>            | 21           | 3       | 7          | 2       | 33    |
| <i>Moniezia benedeni</i>            | 2            | -       | 1          | 1       | 4     |
| <i>Cysticercus bovis</i>            | -            | -       | 4          | -       | 4     |
| <i>Echinococcus polymorphus</i>     | 1            | -       | -          | -       | 1     |
| <i>Bosicola radiatum</i>            | 5            | -       | 13         | 4       | 23    |
| <i>Buostomum phlebotomum</i>        | -            | -       | 10         | 4       | 14    |
| <i>Cooperia punctata</i>            | 6            | 2       | 11         | 2       | 21    |
| <i>Cooperia pectinata</i>           | 6            | 1       | 15         | 2       | 24    |
| <i>Haemonchus contortus</i>         | -            | -       | 7          | 4       | 11    |
| <i>Setaria labiata papillosa</i>    | 14           | 3       | 8          | 3       | 28    |
| <i>Onchocerca gutturosa</i>         | 19           | 1       | 4          | -       | 24    |
| <i>Onchocerca armillata</i>         | 11           | -       | 2          | -       | 13    |
| <i>Buckleyuris globulosa</i>        | -            | -       | 2          | -       | 22    |

## 3. La technique

Pour les Cestodes, les Nématodes et les Trématodes adultes, elle a été décrite à de nombreuses reprises (I.E.M.V.T., 1969). Nous n'y reviendrons donc pas.

En ce qui concerne *Fasciola gigantica* immatures, quelques points demandent à être précisés. Des bouvillons d'une centaine de kilogrammes et indemnes de distomatose reçoivent de 100 à 4.000 métacercaires, âgées de 7 à 13 jours, provenant de Linnées d'élevage ou de mollusques parasités récoltés sur le terrain (lac de Fianga).

Les animaux sont traités 41-44, 58-61, 61-68 et 77-94 jours après l'infestation expérimentale. Les dérivés bromés de la Salicylanilide ayant

tendance à s'éliminer très vite, les autopsies sont effectuées 3 à 4 jours après l'administration du médicament. Les foies sont retirés dès la mort de l'animal et les jeunes douves extraites immédiatement, en commençant par la capsule de Glisson et le parenchyme hépatique et en terminant par les canaux biliaires. Les parasites sont alors plongés dans de l'eau tiède ou dans de la bile de bœuf : leurs mouvements sont, la plupart du temps, bien visibles sous la loupe. Puis, les Distomes sont fixés au formol : s'ils sont encore vivants, ils prennent un aspect plissé caractéristique. Dans le cas contraire, ils sont en extension complète.

Parfois (faibles infestations de 6-7 semaines), le parasite se comporte comme un corps étranger. Le tissu hépatique réagit rapidement et

tend à lyser le parasite : celui-ci, qui est normalement blanc laiteux, semi-transparent, s'opacifie et devient blanc grisâtre. Il est replié sur lui-même.

Chaque bouvillon ou chaque lot est accompagné d'un témoin ayant absorbé le même nombre de métacercaires.

Le protocole expérimental s'apparente à celui décrit par BORAY (1963 et 1967) qui, chez le mouton, consiste à infester plusieurs lots, à les traiter 28, 42, 56 et 84 jours plus tard, en y adjoignant un certain nombre de témoins. L'autopsie est faite deux semaines après le dernier traitement, c'est-à-dire 98 jours après l'infestation initiale. La comparaison entre la moyenne du nombre de douves immatures chez les ovins traités et chez les témoins donne le pourcentage d'efficacité.

Malheureusement, chez les bovins, cette méthode semble difficile à mettre en œuvre : dans cette espèce, le nombre de douves recueillies à l'autopsie étant sujet à d'amples fluctuations, on risque de comparer deux séries de chiffres (traités et témoins) qui, au départ, sont très dissemblables, donc de fausser les résultats dans un sens ou dans l'autre. Aussi, la technique de Boray a-t-elle été adaptée.

Les anthelminthiques ont été administrés dans de l'eau « à la bouteille », sans mise à la diète préalable.

Les doses n'ont pas été répétées.

## RESULTATS

### 1. Action sur les Trématodes

#### 1-1. *Dicrocoelium hospes* (canaux biliaires).

L'Hilomid est dépourvu de tout pouvoir anthelminthique aux doses de 40 et de 60 mg/kg : la moyenne du nombre de *Dicrocoelium* (40 et 20) est toujours supérieure à ce qu'elle est chez les témoins (5,5).

#### 1-2. *Schistosoma bovis* (veines mésentériques et hépatiques).

Les deux médicaments sont totalement inefficaces, même à des doses très élevées de l'ordre de 225 mg/kg (Hilomid) et de 100 mg/kg (dérivé tribomé).

#### 1-3. *Fasciola gigantica* adultes (voies biliaires) et immatures (parenchyme hépatique).

tableau n° 3 : adultes

tableau n° 4 : immatures.

Chez le zébu, le dérivé tribromé détruit *Fasciola gigantica* adulte et mûre à 20 mg/kg. Avec l'Hilomid, il faut au moins 40 mg/kg, dose nettement plus élevée que celles recommandées par LIENERT (1963 - 30 mg/kg<sup>(3)</sup>), ONO et collab. (1964 - 25 mg/kg) et NAKAMURA et collab. (1966 - 25 mg/kg), dans les cas de distomatose bovine à *Fasciola hepatica*. En outre, avec *Fasciola gigantica*, il ne semble pas nécessaire de renouveler la dose de 30 (CHIROL et DAVID, 1967) ou de 40 mg/kg (EUZEBY, 1968; DANNONAY, 1968) à 10 ou 24 heures d'intervalle.

Il est bon de rappeler que, chez des moutons hébergeant *Fasciola hepatica* ou *Fasciola gigantica*, le médicament est administré en une seule prise à la dose de 30 (BORAY et collab., 1965 et 1966; *Anonyme* 1966; HILDEBRANDT, 1968) ou de 40 mg/kg (DANNONAY, 1968).

Par contre, lorsque les Distomes sont immatures, c'est-à-dire au cours de la phase prépatente de la maladie, les composés bromés de la Salicylanilide semblent beaucoup moins actifs. On ne possède actuellement que peu de renseignements, sauf chez le mouton (BORAY et collab., 1965; BORAY et collab., 1967; HILDEBRANDT, 1968; DANNONAY, 1968). Les essais réalisés à Farcha, chez le zébu, montrent que le dérivé tribromé à 20 mg/kg est capable de tuer la totalité des douves âgées de 77 jours et plus. Entre 58 et 68 jours, l'efficacité n'est plus que de 26 p. 100 à 25 mg/kg et de 53 p. 100 à 30 mg/kg. A six semaines, le pourcentage de douves mortes est d'environ 71 p. 100 à 40-45 mg/kg.

Pour les *Fasciola* de moins de 11 semaines, il faut donc augmenter considérablement la dose thérapeutique normale (au moins  $\times 1,5$ ), ce qui est le cas également d'autres antidiostomiens récents (Nitroxynil - Bilevon M).

De son côté, l'Hilomid à 35 mg/kg est actif sur les *Fasciola gigantica* de 76-83 jours.

(3) Diaphène : 3 parties du composé tribromé et une partie du dérivé dibromé.

TABLEAU N°III  
Action de l'Hilomid et du dérivé tribromé sur *Fasciola gigantica* adulte

|   | Hilomid |         |        |        |        |  | Dérivé tribromé |        |    |        |    |    |     |
|---|---------|---------|--------|--------|--------|--|-----------------|--------|----|--------|----|----|-----|
|   | 20      | 30      | 40     | 50     | 60     |  | 15              | 20     | 25 | 30     | 35 | 50 | 100 |
| Doses (mg/kg)   |         |         |        |        |        |  |                 |        |    |        |    |    |     |
| Nombre d'animaux traités                                | 1       | 1       | 2      | 2      | 2      |  | 2               | 4      | 1  | 2      | 1  | 1  | 1   |
| Nombre d'animaux totalement déparasités                 | 0       | 0       | 2      | 2      | 2      |  | 1               | 4      | 1  | 2      | 1  | 1  | 1   |
| Moyenne du nombre d'oeufs au gramme de matières fécales |         |         |        |        |        |  |                 |        |    |        |    |    |     |
| - avant traitement                                      | 0       | 105     | 105    | 76     | 0      |  | 210             | 82     | 37 | 61     | 0  | 0  | 0   |
| - après traitement                                      | 735     | 45      | 0      | 0      | 13     |  | 0               | 32     | 0  | 13     | 0  | 21 | 0   |
| - jour de l'autopsie                                    | 105     | 0       | 0      | 0      | 0      |  | 0               | 0      | 0  | 0      | 0  | 0  | 0   |
| Nombre de parasites à l'autopsie                        |         |         |        |        |        |  |                 |        |    |        |    |    |     |
| - vivants   | 2       | 1       | 0      | 0      | 0      |  | 10              | 0      | 0  | 0      | 0  | 0  | 0   |
| - morts   | 1       | 8       | 0      | 0      | 2      |  | 0               | 5      | 4  | 1      | 0  | 0  | 0   |
| Efficacité  | 1/3     | 88p.100 | totale | totale | totale |  | nulle           | totale | -  | totale |    |    |     |
| Témoins - Moyenne du nombre de douves à l'autopsie      | 10      | 25      | 13     | 13     | 6      |  | 25              | 25     | 25 | 25     | 25 | 25 | 25  |

TABLEAU N° IV

Action de l'Hilomid et du dérivé tribromé sur *Fasciola gigantica* immature.

| Bouvillon<br>N° | Nombre de<br>métacercaires<br>administrées | Ages des<br>douves<br>(en jours) | Bouvillons traités |                                     |                                    |                           | Bouvillons témoins                  |                                 |
|-----------------|--|----------------------------------|--------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
|                 |  |                                  | Doses<br>mg/kg     | Nombre de<br>douves à<br>l'autopsie | Taille des<br>parasites<br>(en mm) | Efficacité<br>(p.100)     | Nombre de<br>douves à<br>l'autopsie | Taille des<br>douves<br>(en mm) |
| Dérivé tribromé |  |                                  |                    |                                     |                                    |                           |                                     |                                 |
| 39              | 200 (1)                                    | 41                               | 40                 | )5 mortes<br>)1 vivante             | 5,5-7 x 1                          | 41-44 jours<br>en moyenne | -                                   | -                               |
| 44              | 100 (1)                                    | 44                               | 45                 | )7 mortes<br>)4 vivantes            | 8,5-10 x<br>1 - 2                  | 70,6 p.100                | -                                   | -                               |
| 41              | 100 (1)                                    | 44                               | -                  | -                                   | -                                  | -                         | 10                                  | 8,5-10,5 x 1-2                  |
| 36              | 500  | 61                               | 30                 | )130 vivantes<br>) 46 mortes        | 14-22 x<br>2,1-4                   | 58-61 jours<br>en moyenne | -                                   | -                               |
| 30              | 500  | 58                               | 50                 | ) 36 vivantes<br>)144 mortes        | 7,5-12 x<br>1-2,5                  | 53,3 p.100                | -                                   | -                               |
| 29              | 500  | 56                               | -                  | -                                   | -                                  | -                         | 96                                  | 8-12 x 1,2-2,5                  |
| 33              | 500  | 68                               | 25                 | )42 vivantes<br>) 5 mortes          | 10,5-16 x<br>2-3,2                 | 61-68 jours<br>en moyenne | -                                   | -                               |
| 35              | 500  | 61                               | 25                 | )121 vivantes<br>) 52 mortes        | 8-20 x 1,5<br>-2,5                 | 25,9 p.100                | -                                   | -                               |
| 32              | 500  | 68                               | -                  | -                                   | -                                  | -                         | 213                                 | 13-22 x 2,5                     |
| 25              | 500  | 57                               | 20                 | 165 vivantes                        | 10-16x1,5-2,5                      | nulle                     | -                                   | -                               |
| 38              | 500  | 51                               | -                  | -                                   | -                                  | -                         | 52                                  | 6,5-10 x 0,9-1,8                |
| 7               | 1 500 (2)                                  | 80-94                            | 20                 | 216 mortes                          | 27-35x3,5-4                        | totale                    | -                                   | -                               |
| 4               | 1 500 (2)                                  | 72-87                            | -                  | -                                   | -                                  | -                         | 423                                 | 12-30 x 2-4,5                   |
| 10              | 3 000 (2)                                  | 77-92                            | 20                 | 586 mortes                          | 26-31 x3-3,5                       | totale                    | -                                   | -                               |
| 11              | 3 000 (2)                                  | 74-86                            | -                  | -                                   | -                                  | -                         | 900                                 | 13-25 x 2-4                     |
| Hilomid         |  |                                  |                    |                                     |                                    |                           |                                     |                                 |
| 20              | 4 000 (2)                                  | 76-83                            | 35                 | 948 mortes                          | 22-23 x 3                          | totale                    | -                                   | -                               |
| 13              | 4 000 (2)                                  | 78-91                            | -                  | -                                   | -                                  | -                         | 1 654                               | 28-31 x 3,5-5                   |

(1) Métacercaires provenant de Limmées recueillies sur les bords du lac de Fianga;

(2) en 2 fois à 13-15 jours d'intervalle.

#### 1-4. *Paramphistomidés et Gastrothylacidés adultes de la panse.*

ONO et collaborateurs (1964), sur examens coproscopiques, avaient déjà remarqué que le nombre d'œufs de *Paramphistomidés* avait tendance à diminuer après traitement à l'Hilomid (25 mg/kg).

Les résultats qui figurent au tableau n° 5 confirment cette observation.

La quasi-totalité des *Paramphistomidés* et des *Gastrothylacidés* mûrs localisés dans la panse disparaissent à 50 mg/kg, dans le cas de l'Hilomid, et vers 30-35 mg/kg, dans le cas du dérivé tribromé.

TABLEAU N° V

Action de l'Hilomid et du dérivé tribromé sur divers *Paramphistomidés* et *Gastrothylacidés* de la panse.

| Doses (mg/kg)  | H i l o m i d |           |           |            | Dérivé tribromé |             |             |            |            |
|--|---------------|-----------|-----------|------------|-----------------|-------------|-------------|------------|------------|
|  | 30            | 40        | 50        | 60         | 20              | 25          | 30          | 35         | 80         |
| Nombre d'animaux traités                               | 1             | 3         | 3         | 1          | 2               | 1           | 5           | 1          | 1          |
| Nombre d'animaux totalement déparasités                | 0             | 1         | 3         | 1          | 0               | 0           | 4           | 1          | 1          |
| Moyenne du nombre d'œufs au gramme de matières fécales |               |           |           |            |                 |             |             |            |            |
| - avant traitement                                     | 0             | 210       | 542       | 1235       | 105             | 105         | 140         | 70         | 0          |
| - après traitement                                     | 131           | 105       | 183       | 120        | 26              | 0           | 44          | 105        | 140        |
| - jour de l'autopsie                                   | 0             | 0         | 0         | 0          | 105             | 0           | 0           | 0          | 0          |
| Parasites vivants à l'autopsie<br>(Poids moyen en g.)  | 0,5<br>(1)    | 3<br>(2)  | 0         | 0          | 6<br>(4)        | 0,01<br>(7) | 0,01<br>(3) | 0          | 0          |
| Efficacité   | nulle         | 1/3       | totale    | -          | nulle           | faible      | 4/5         | totale     | -          |
| Témoins - Poids moyen (en grammes)                     | 1,2<br>(6)    | 31<br>(6) | 31<br>(6) | 1,2<br>(6) | 106<br>(5)      | 106<br>(5)  | 106<br>(5)  | 106<br>(5) | 106<br>(5) |

- (1) *Paramphistomum microbothrium* immatures;  
 (2) *Carmyerius papillatus* mûrs et *Cotylophoron cotylophorum* immatures;  
 (3) *Carmyerius papillatus* immatures;  
 (4) *Paramphistomum microbothrium* mûrs;  
 (5) *Paramphistomum microbothrium* et *Carmyerius graberi* mûrs;  
 (6) *Paramphistomum microbothrium* et *Cotylophoron cotylophorum* mûrs;  
 (7) *Carmyerius spatiosus* mûrs.

## 2. Action sur les Cestodes

### 2-1. Intestin

Le dérivé tribromé chasse *Thysaniezia ovilla* vers 20-25 mg/kg et l'Hilomid vers 60 mg/kg. Le nombre d'animaux mis en expérience est cependant trop réduit pour que des conclusions définitives puissent être tirées.

### 2-2. Muscle

*Cysticercus bovis* résiste à tous les traitements (dérivé tribromé).

## 3. Action sur les Nématodes

3-1. Les deux anthelminthiques sont sans effet sur *Cooperia punctata*, *Cooperia pectinata* et *Buckleyuris globulosa* de l'intestin, ainsi que sur les Filaires du péritoine, de l'aorte et du ligament cervical.

### 3-2. *Haemoncus contortus* (caillette)

Les résultats sont irréguliers. L'Hilomid à 60 mg/kg et le dérivé tribromé, à 25-30 mg/kg, assurent l'élimination d'un certain nombre d'*Haemoncus* (de 0 à 80 p. 100).

3-3. *Bunostomum phlebotomum* (duodénum) et *Bosicola radiatum* (gros intestin)

Ils sont tous deux sensibles à l'action de l'Hilomid et du dérivé tribromé, le premier nettement plus que le second. Les formes L<sub>3</sub> de *Bosicola radiatum*, encore immatures (tableau n° 7) paraissent un peu plus résistantes.

Les doses recommandées sont de 40-50 mg/kg (Hilomid) et de 25-30 mg/kg (dérivé tribromé).

Les larves L<sub>4</sub> sous muqueuses (4) ne sont pas touchées.

(4) *Bosicola radiatum*.

TABLEAU N° VI

Action de l'Hilomid et du dérivé tribromé sur *Bunostomum phlebotomum* adulte.

| Doses (mg/kg)                                  | H i l o m i d |    |    | Dérivé tribromé |        |
|--|---------------|----|----|-----------------|--------|
|  | 50            | 60 | 80 | 20              | 30     |
| Nombre d'animaux traités                       | 3             | 1  | 1  | 3               | 2      |
| Nombre d'animaux totalement déparasités        | 2             | 1  | 1  | 3               | 2      |
| Nombre total de parasites éliminés             | 5             | 6  | 1  | 13              | 8      |
| Nombre total de parasites restant à l'autopsie | 1             | 0  | 0  | 0               | 0      |
| Efficacité                                     | 84 p.100      | -  | -  | totale          | totale |
| Témoins - Moyenne du nombre de parasites       | 15            | 15 | 15 | 4               | 4      |

TABLEAU N°VII

Action de l'Hilomid et du dérivé tribromé sur *Bosicola radiatum*.

| Doses (mg/kg)                                  | H i l o m i d |        |        |        |        | Dérivé tribromé |    |               |    |
|--|---------------|--------|--------|--------|--------|-----------------|----|---------------|----|
|  | 20            | 40     | 50     | 60     | 80     | 20              | 25 | 30            | 35 |
| Nombre d'animaux traités                       | 1             | 2      | 3      | 1      | 1      | 3               | 1  | 5             | 1  |
| Nombre d'animaux totalement déparasités        | 1             | 2      | 3      | 1      | 1      | 2               | 0  | 4             | 1  |
| Moyenne du nombre de larves L <sub>3</sub> (3) |               |        |        |        |        |                 |    |               |    |
| - avant traitement                             | -             | -      | 1      | -      | -      | 1               | -  | 3             | -  |
| - après traitement                             | -             | -      | 0      | -      | -      | 0               | -  | 7             | -  |
| - jour de l'autopsie                           | -             | -      | 0      | -      | -      | 0               | -  | 0             | -  |
| Nombre total de parasites éliminés             | 1             | 76     | 5      | 18     | 130    | 8               | 0  | 72<br>(2)     | 1  |
| Nombre total de parasites restant à l'autopsie | 0             | 0      | 0      | 0      | 0      | 20<br>(1)       | 1  | 1             | 0  |
| Efficacité                                     | -             | totale | totale | totale | totale | 25,8p.<br>100   | -  | 93,lp.<br>100 | -  |
| Témoins - Moyenne du nombre de parasites       | 20            | 38     | 13     | 20     | 20     | 59              | 2  | 59            | 59 |

(1) Adultes immatures;

(2) dont 3 adultes immatures;

(3) dans une goutte de suspension provenant des boîtes de Pétri.

4. En définitive, l'Hilomid et le dérivé tribromé font preuve d'une polyvalence assez remarquable puisque en une seule prise, ils sont susceptibles d'atteindre *Fasciola gigantica* des voies biliaires, les Paramphistomidés et les Gastrothylacidés adultes de la panse, certains Cestodes de l'intestin, des Nématodes du duodénum (*B. phlebotomum*) et du gros intestin (*Bosicola radiatum*). *Haemoncus contortus* de la caillette n'est que partiellement et irrégulièrement détruit.

Les doses les meilleures sont environ de 50 mg/kg pour l'Hilomid et de 30-35 mg/kg pour le dérivé tribromé. Cependant, en cas de distomatose récente, elles devront être sérieusement augmentées (le nombre de *Fasciola* de 6 semaines tuées par le dérivé tribromé n'est que de 71 p. 100 à la dose de 40-45 mg/kg).

### MODE D'ACTION

L'Hilomid est absorbé au niveau de l'intestin, puis il passe dans la circulation et de là, dans le foie, le rein et le tissu musculaire. Il s'élimine par l'urine, le foie et les matières fécales.

L'efficacité de l'anthelminthique est fonction de sa concentration dans la bile. Chez le mouton, elle est encore importante 20 heures après l'administration du médicament. Chez le bovin, par contre, elle diminue rapidement et, au bout de 16 heures, elle n'est plus que de 8-10 ppm, ce qui explique pourquoi, dans cette espèce, on recommande de renouveler le traitement à 12-24 heures d'intervalle (CHIROL et DAVID, 1967; EUZEBY, 1968).

*In vitro*, *Fasciola hepatica* est tuée dans un délai compris entre 30 minutes et 3 heures.

*In vivo*, chez le zébu, les douves adultes sont attaquées très rapidement. Au bout de 24-36 heures, elles deviennent diaphanes et de larges plages transparentes apparaissent latéralement ou vers l'extrémité postérieure. Peu à peu, les Distomes prennent une couleur jaune d'or ou verdâtre. Dans 85 p. 100 des cas, l'expulsion des Trématodes est achevée cinq jours après le traitement.

Lorsqu'il s'agit de Paramphistomidés et de Gastrothylacidés, la coproscopie se négative en 3 ou 4 jours.

Quant à l'élimination des Anoplocéphalidés, des Bunostomes, des Esophagostomes et des *Haemoncus*, elle demande, la plupart du temps, 24 à 48 heures.

D'une façon générale, les dérivés bromés de la Salicylanilide permettent de chasser les Helminthes en un laps de temps relativement court (5 jours, contre 7-9 jours avec le Zanil ou le Bilevon R.)<sup>(5)</sup>.

### TOXICITE

Des doses progressivement croissantes ont été administrées à des bouvillons et à de vieux animaux.

L'Hilomid est, en général, bien toléré jusqu'à 150 mg/kg. Tout au plus, note-t-on un certain ramollissement des selles particulièrement accusé chez les jeunes de moins de 80 kg.

Les premiers accidents mortels se produisent à partir de 150 mg/kg chez les bouvillons dont l'état est le plus mauvais. On observe de violentes coliques accompagnées d'une très forte dyspnée, de ptyalisme et de trémulations musculaires. L'appétit disparaît. Une diarrhée profuse, nauséabonde suit presque immédiatement l'administration du médicament. La mort survient en moins de 4 jours. Chez les survivants, les symptômes s'estompent progressivement. Tout est redevenu normal une semaine plus tard.

Le Dérivé tribromé semble mieux supporté par les bouvillons que par les vieilles vaches (tableau n° 8). Dans le premier cas, on peut aller jusqu'à 175 mg/kg sans inconvénients majeurs. Les coliques et la diarrhée ne durent que 48 heures. L'amaigrissement est modéré (— 1,5 p. 100 en trois semaines). Dans le second cas, vers 100 mg/kg, une paralysie générale s'installe 48 heures après le traitement : elle entraîne l'abattage des animaux.

Les lésions n'ont rien de caractéristique : ce sont celles de néphrite aiguë hémorragique, de congestion pulmonaire et de congestion intestinale avec, souvent, d'importantes hémorragies.

(5) Dérivés chlorés et nitrés de la Salicylanilide

TABLEAU N° VIII

Toxicité de l'Hilomid et du dérivé tribromé

| Doses<br>(mg/kg) | H i l o m i d   |                     | Dérivé tribromé   |                          |
|------------------|---|---------------------|-------------------|--------------------------|
|                  | Bouvillons  | Vaches âgées        | Bouvillons        | Vaches âgées             |
| de 15 à 50       | à 50 mg/kg, selles ramollies chez les très jeunes animaux | bien supporté       | bien supporté     | bien supporté            |
| de 50 à 80       | " "   | " "                 | " "               | " "                      |
| 100              | " "   | " "                 | coliques-diarrhée | coliques-diarrhée        |
| 125              | " "   | " "                 | " "               | paralyse<br>" "          |
| 150              | 1 mort sur 2  | " "                 | " "               | mort en 28 heures<br>" " |
| 175              | " "   | " "                 | " "               | " "                      |
| 200              | 1 mort sur 2<br>Anorexie-diarrhée                         | 1 mort en 48 heures | " "               | " "                      |
| 225              | Amaigrissement et diarrhée                                |                     | " "               | " "                      |

### CONCLUSIONS

Une expérience réalisée dans la région de Fort-Lamy et comportant l'autopsie de 86 zébus d'âge et de poids différents a permis de comparer le pouvoir anthelminthique de deux dérivés bromés de la Salicylanilide : l'Hilomid et son composant tribromé.

Les deux médicaments font preuve d'une certaine polyvalence, puisqu'à des doses de 50 mg/kg (Hilomid) et de 30-35 mg/kg (dérivé tribromé), ils sont capables de détruire dans leur quasi-totalité les associations à base de Trématodes (*Fasciola gigantica* de plus de 11 semaines; les Paramphistomidés et les Gastrothylacidés adultes de la panse), de Cestodes (*Thysaniezia ovilla*) et de Nématodes (*Bunostomum phlebotomum* et *Bosicola radiatum*). *Dicrocoelium hospes*, *Schistosoma bovis*, *Cooperia punctata*, *Cooperia pectinata* et diverses filaires résistent à tous les traitements. L'action sur *Haemoncus contortus* est irrégulière.

Les douves immatures sont beaucoup plus résistantes et, à six semaines, le dérivé tribromé n'en tue que 70 p. 100 (40-45 mg/kg).

Les anthelminthiques sont administrés sans mise à la diète préalable et les doses ne sont pas répétées.

L'élimination des parasites est, dans la majorité des cas, terminée en cinq jours.

La toxicité varie en fonction de l'âge et de l'état général des zébus traités. Les vieux animaux sont, dans l'ensemble, plus sensibles que les jeunes. L'index thérapeutique est voisin de 3 (Hilomid) et de 3-5 (dérivé tribromé), ce qui laisse, en principe, une marge de sécurité suffisante. Cependant, le traitement des distomatoses récentes exigeant des quantités de médicaments bien supérieures, la dose thérapeutique se rapproche alors de la dose toxique. Des précautions sont à prendre (pesée des animaux, notamment).

### SUMMARY

#### Study in tropical zebu cattle of the anthelmintic power of two dibenzenic compounds, Salicylanilide bromine derived

The author points out the anthelmintic power of two Salicylanilide bromine derived: Hilomid and its tribromine compound.

These drugs have a large spectrum of activity covering full-grown *Fasciola gigantica* (more than 77 days), *Paramphistomidae* and *Gastrothylacidae* of the rumen, *Thysaniezia ovilla* and intestinal Nematodes as *Bunostomum phlebotomum* and *Bosicola radiatum*.

The medicaments are administered 50 mg/kg for Hilomid and 30-35 mg/kg for Tribromine derived. The doses are not repeated.

The margin for safety (C/T = 3 à 5) seems, on the whole, to be sufficient.

The treatment of recent fascioliasis (six weeks or less) is difficult. With tribromine derived, the doses might be increased, so that the safety index falls. In this case, precautions are indispensable (weighing of the animals and dispensing of strictly correct doses).

## RESUMEN

### Estudio, en el cebú de las zonas tropicales, del poder antihelmíntico de dos compuestos dibenzénicos, derivados bromíferos de la Salicylanilida

El autor estudia el poder antihelmíntico de dos derivados bromíferos de la Salicylanilida: el Hilomid y su componente tribromífero. Los dos medicamentos tienen un espectro de actividad extendido que tiene una acción sobre las *Fasciola gigantica* maduras de más de 77 semanas de edad, los *Paramphistoma* y los *Gastrothylacidae* adultos de la panza, *Thysaniezia ovilla* y los Nematodos como *Bunostomum phlebotomum* y *Bosicola radiatum*.

Se administran, sin dieta previa, el Hilomid en dosis de 50 mg/kg y el derivado tribromífero en las de 30-35 mg/kg. No se repiten las dosis.

El margen de seguridad varía según la edad y el estado de los animales: Parece, en el conjunto, suficiente (C/T = 3 hasta 5).

Cuando se trata de distomatosis recientes, el tratamiento es más difícil. Con el Derivado tribromífero, se necesitan dosis superiores, lo que reduce otro tanto el coeficiente quimioterapéutico. En dicho caso, precauciones son necesarias (peso de los animales y administración de una dosis rigurosamente exacta).

## BIBLIOGRAPHIE

- « A new remedy against fluke », *Vet. Rec. Suppl.*, 1966, **79** (1) VIII.
- ARUNDEL (J. H.), « Recent advances in anthelmintics », *Aust. Vet. J.*, 1967, **43**, 455-9.
- BIRGI (E.), GRABER (M.), « Mollusques pulmonés d'eau douce basommatophores, vecteurs au Tchad d'affections parasitaires du bétail. Leur élevage au laboratoire », *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1969, **22** (3): 393-408.
- BORAY (J. C.), « Standardization of techniques for pathological and anthelmintic studies with *Fasciola* spp. », Proc. 1th. Int. Conf. world. Ass. Adv. Vet. Parasit., Hanovre (1963), 1964, pp. 34-45.
- BORAY (J. C.), HAPPICH (F. A.), ANDREWS (J. C.), « Tests on the anthelmintic efficiency of Hilomid against immature and mature *Fasciola hepatica* sheep », *Vet. Rec.*, 1965, **77** (6): 175-6.
- BORAY (J. C.), HAPPICH (F. A.), « Tests on the anthelmintic efficiency of Hilomid against immature and mature *F. hepatica* in sheep and its toxicity », *Vet. Rec.*, 1966, **79** (13): 358-62.
- BORAY (J. C.), HAPPICH (F. A.), ANDREWS (J. C.), « Comparative chemotherapeutical tests in sheep infected with immature and mature *F. hepatica* », *Vet. Rec.*, 1967, **80** (6): 218-24.
- BORAY (J. C.), HAPPICH (F. A.), « Standardized chemoterapeutical tests for immature and mature *Fasciola hepatica* infections in sheep », *Aust. Vet. J.*, 1968, **44** (2): 72-8.
- CHIROL (C. L.), DAVID (A.), « Expérimentation d'un nouveau douvicide chez les bovins », *Bull. Soc. Vét. Pratique*, 1967, **51** (4): 165-73.
- DANNONAY (B.), « Un traitement spécifique de la fasciolose hépatobiliaire: action fasciolicide de dérivés de la Salicylanilide », Thèse vétérinaire, Lyon, 1968, n° 32, 71 p.
- EUZEBY (J.), « Données modernes concernant le traitement et la prophylaxie des helminthoses digestives des bovins », *Rev. Méd. Vét.*, 1968, **119**, (5): 475-516.
- GRABER (M.), FERNAGUT (R.), et OUMATIE (O.), « Helminthes des zébus adultes de la région de Maroua (Nord Cameroun) », *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1966, **19** (2): 149-162.
- GRABER (M.), « Quelques renseignements concernant le parasitisme gastro-intestinal et hépatique des animaux domestiques dans les préfectures du Sud de la République du Tchad - Possibilités de lutte », Conf. Serv. Elev. Fort-Lamy 1969 (mars), 66 p.
- GRABER (M.), BOUCHET (A.), FINELLE (P.), DESROTOUR (J.), GRENGDABO (A.), « Le parasitisme du zébu dans l'Ouest centrafricain. 2. Parasitisme des bouvillons et des adultes », *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1969, **22** (4): 509-19.
- HILDEBRANDT (J.), « Dibromo Salicylanilide - Tribromo Salicylanilide. Effect against immature and mature stages of *F. gigantica* in artificially infected sheep », *Vet. Rec.*, 1968, **82** (24): 699-700.
- I.E.M.V.T., Rap. Ann. Laboratoire Farcha, 1967, t. III, 33-37.
- LIENERT (E.), « Diaphène wirkt beim *Fasciola hepatica* befall des rindes », *Tierärztl. Umsch.* 1963, **18** (2): 85-8.
- NAKAMURA (R.) et collab., « Treatment of bovine fascioliasis with a salicylanilide derivate » (en japonais), *J. Jap. Vet. Med Ass.*, 1966, **19**, 54-8 et 77.
- ONO (Y.), KIMURA (S.), ASAO (T.), KATAMURA (M.), « Studies on the treatment of fascioliasis. VI. Anthelmintic effect of a Bromide preparation on liver. Flukes in cattle », *Jap. J. Parasit.*, 1964, **13** (5): 403-7.