

Action d'un nouvel anthelminthique : Le dithiocarbamate de pipérazine sur les nématodes du Mouton

Premières observations

par M. GRABER

Dans une précédente note (1), nous avons signalé que, dans la zone sahélienne du territoire du Tchad (A.E.F.), l'élevage du mouton se trouvait sérieusement entravé par l'existence de nombreuses helminthiases entraînant des pertes importantes et un mauvais état général du troupeau ovin pendant la plus grande partie de l'année, mauvais état qui rend difficile l'exploitation rationnelle des animaux, tant pour la boucherie que pour la fourrure (Astrakan).

Nématodes et Cestodes sont le plus souvent à l'origine de ces helminthiases. Dans un premier temps de notre travail, il nous a paru intéressant de rechercher d'abord un anthelminthique susceptible de détruire les Nématodes du mouton dont les principaux sont :

Esophagostomum columbianum (cæcum et gros intestin), qui infeste 65 % de l'effectif.

Hæmonchus contortus (caillette) : 30 % de l'effectif.

Gaigeria pachyscelis (duodenum) : 17 % de l'effectif.

Trichuris ovis et *Trichuris globulosa* (cæcum) : 9 % de l'effectif.

Pour ce faire, un nouveau dérivé de la pipérazine : le dithiocarbamate de pipérazine ou 6.086 R.P., aimablement mis à notre disposition par la Société Parisienne d'Expansion Chimique, a été essayé.

Il s'agit d'une poudre légèrement jaunâtre, insipide et inodore, très dense, assez peu soluble dans l'eau et que le mouton absorbe volontiers.

Les animaux ayant servi aux essais avaient été soigneusement sélectionnés au préalable et placés, pendant trois mois, dans des conditions semblables, favorables à des infestations massives par *Hæmonchus* et *Esophagostomes* (lieux de parcours très riches en larves de ces espèces).

Tous les moutons dont il va être question ont été soumis à la fois à des examens coprologiques quotidiens (méthode de Brumpt) et au « Crating Test », c'est-à-dire la méthode qui consiste à rechercher le nombre d'helminthes émis après traitement et, à l'autopsie, le nombre de ceux restant dans l'intestin.

I. — Action du dithiocarbamate de pipérazine sur *Esophagostomum columbianum* du cæcum et du gros intestin

Diverses doses ont été administrées :

A. — 100 mg par kg de poids vif, en une seule fois.

Cet essai a fait l'objet de diverses modalités :

1° Sans diète; médicament en solution à 5 %.

	NOMBRE de parasites émis après traitement	NOMBRE de parasites trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Un animal adulte..	13	0	totale

(1) *Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux* (1956), 9, n°1, p. 5-20.

2° Avec diète (24 heures); médicament en solution à 5 %.

	NOMBRE de parasites émis après traitement	NOMBRE de parasites trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton 1	8	6	moyenne presque totale
— 2	17	1	

3° Sans diète ; médicament en solution à 10 %.

	NOMBRE de parasites émis après traitement	NOMBRE de parasites trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton 1	5	0	totale
— 2	4	0	totale

Animaux témoins :

N° 1 : 30 *Esophagostomum columbianum*

N° 2 : 3 — —

Trois remarques s'imposent immédiatement :

a) La diète de 24 heures avant l'administration de l'anthelminthique n'est absolument pas nécessaire, les meilleurs résultats ayant été obtenus sur les animaux qui n'y avaient pas été soumis.

b) Le taux de dilution du produit ne paraît pas jouer un rôle important : qu'il soit de 5 ou de 10 %, les résultats sont les mêmes. La dilution à 5 % est cependant d'un emploi plus facile ; c'est elle qui a été retenue pour les essais ultérieurs.

c) Sur 2 moutons, il n'a pas été possible d'obtenir l'évacuation totale des esophagostomes du gros intestin. Aussi avons-nous été obligé de nous orienter vers l'emploi de doses supérieures dans l'espoir de mettre au point une posologie très efficace.

B. — 150 mg par kg de poids vif, en solution à 5 %, administrés en une seule fois, sans diète préalable.

	NOMBRE de parasites émis après traitement	NOMBRE de parasites trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton 1	16	0	totale
— 2	9	0	totale
— 3	1	0	totale

Témoins : les mêmes que précédemment.

C. — 200 mg par kg de poids vif (solution à 5 %), en une seule fois, sans diète.

	NOMBRE de parasites émis après traitement	NOMBRE de parasites trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton 1	36	0	totale
— 2	5	0	totale
— 3	7	0	totale
— 4	8	0	totale

Témoins : les mêmes que précédemment.

Les doses de 150 mg et de 200 mg par kg de poids vif ayant été d'une efficacité totale dans tous les cas, il nous a paru intéressant d'étudier l'action d'une dose comprise entre 100 et 150 mg de 6.086 R.P.

D. — 125 mg par kg de poids vif, en une seule fois, sans diète, en solution à 5 %.

	NOMBRE de parasites émis après traitement	NOMBRE de parasites trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton adulte 1 ..	10	0	totale
— 2 ..	47	0	totale
— 3 ..	5	0	totale
— 4 ..	7	0	totale
— 5 ..	1	0	totale
— 6 ..	2	0	totale
— 7 ..	2	0	totale
— 8 ..	30	0	totale
— 9 ..	3	0	totale
Brebis pleine 1 ..	8	0	totale
— 2 ..	1	0	totale
— 3 ..	1	0	totale
— 4 ..	2	0	totale
— 5 ..	6	0	totale
Jeunes de 4 à 9 mois 1 ..	37	0	totale
— 2 ..	4	0	totale
— 3 ..	1	0	totale
— 4 ..	13	0	totale
— 5 ..	2	0	totale
— 6 ..	3	0	totale

Témoins :

N° 1 : 20 *Esophagostomum columbianum*

N° 2 : 1 — —

125 mg par kg de poids vif représentent donc la dose la plus favorable à l'élimination totale des *esophagostomes* du mouton.

II. — Action du dithiocarbamate de pipérazine sur *Hæmonchus contortus* de la caillette

A. — 100 mg par kg de poids vif, en une seule fois.

1° En solution à 5 % ; sans diète.

	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> émis après traitement	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton 1 ...	1	11	faible
— 2 ...	1	0	totale
— 3 ...	0	87	nulle
— 4 ...	(Présence d'œufs)	0	totale
— 5 ...	0	1	nulle

Examens coprologiques

(Nombre d'œufs au gramme, méthode de Brumpt)

	Mouton 1	Mouton 2	Mouton 3	Mouton 4	Mouton 5
Avant traitement :					
13/10/1955	945	525	504	168	105
14/10/1955	588	630	0	252	0
15/10/1955	588	420	630	126	0
16/10/1955	735	736	1.260	0	105
17/10/1955	756	105	630	378	0
18/10/1955	1.050	0	1.134	252	105
Après traitement au 6086 R.P. :					
19/10/1955	1.174	105	126	210	315
20/10/1955	420	0	588	126	0
21/10/1955	1.260	210	504	0	0
22/10/1955	3.235	420	315	105	0
23/10/1955	2.436	630	630	0	378
24/10/1955	1.890	420	0	0	0
25/10/1955	2.205	126	504	0	0
26/10/1955	2.268	126	168	0	126
27/10/1955	1.890	0	840	0	0
28/10/1955	1.638	0	0	0	0

2° En solution à 5 % ; après diète de 24 heures.

	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> émis après traitement	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton 1 ...	0	6	nulle
— 2 ...	0	16	nulle
— 3 ...	0	68	nulle
— 4 ...	0	47	nulle
— 5 ...	0	10	nulle

Examens coprologiques:

	Mouton 1	Mouton 2	Mouton 3	Mouton 4	Mouton 5
Avant traitement :					
13/10/1955	105	210	630	672	588
14/10/1955	0	756	420	840	1.008
15/10/1955	126	420	252	3.150	756
16/10/1955	252	840	630	525	736
17/10/1955	126	252	840	0	504
18/10/1955	252	1.260	504	2.043	2.310
Après traitement :					
19/10/1955	420	525	630	2.772	1.638
20/10/1955	0	315	756	2.898	4.704
21/10/1955	0	168	336	210	3.024
22/10/1955	210	954	420	3.276	3.050
23/10/1955	315	315	126	1.268	2.898
24/10/1955	252	0	210	840	2.772
25/10/1955	0	420	126	735	1.680
26/10/1955	126	210	378	840	420
27/10/1955	84	168	620	0	1.008
28/10/1955	126	378	630	0	0

3° En solution à 10 % ; sans diète.

	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> émis après traitement	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton 1 ...	0	16	nulle
— 2 ...	0	70	nulle

Examens coprologiques

	Mouton	Mouton
	1	2
Avant traitement :		
13/10/1955	252	630
14/10/1955	0	378
15/10/1955	378	210
16/10/1955	420	0
17/10/1955	882	0
Après traitement au 6.086 R.P. :		
18/10/1955	420	6.552
19/10/1955	0	630
20/10/1955	105	882
21/10/1955	315	1.050
22/10/1955	105	756
23/10/1955	756	630
24/10/1955	945	750

4° Animaux témoins.

Mouton 1 : 40 *Hæmonchus contortus* dans la caillette
— 2 : 131 — — —

Examens coprologiques

	Mouton	Mouton
	1	2
13/10/1955	210	3.654
14/10/1955	504	630
15/10/1955	0	2.646
16/10/1955	126	1.810
17/10/1955	420	1.764
18/10/1955	504	882
19/10/1955	0	756
20/10/1955	252	1.638
21/10/1955	252	504
22/10/1955	0	0

Là encore, ni le taux de dilution, ni la diète préalable ne semblent avoir d'influence sur l'action de l'anthelminthique.

Les résultats paraissent difficiles à interpréter :

Si l'on s'en tient aux chiffres fournis par le « Crigging Test » sur douze moutons, il n'y en aurait que trois ayant éliminé des *Hæmonchus* adultes visibles dans les excréments les jours qui suivent l'administration du 6.086 R.P.

Si l'on se base sur les examens coprologiques, on s'aperçoit que, sur trois animaux seulement, les œufs ont complètement disparu. Chez les autres, ce nombre s'accroît plus ou moins fortement selon les individus dans les jours qui suivent le traitement. Pour expliquer ce fait, il est logique de penser que le 6.086 R.P. provoque dans certains cas une ponte accélérée d'œufs, les femelles d'*Hæmonchus* demeurant vivantes, et, dans d'autres cas, la destruction d'un certain nombre d'entre elles dont les œufs se retrouvent alors plus ou moins nombreux à l'examen coprologique. L'*Hæmonchus*, parasite fragile quand il est mort, résiste assez mal à l'action des sucs digestifs et aux aléas d'un long trajet dans l'intestin, ce qui explique pourquoi on ne le revoit qu'incidemment quand on examine immédiatement les excréments d'un animal drogué.

Pour nous permettre de chiffrer l'action du dithiocarbamate de pipérazine, puisqu'il s'agit d'animaux placés dans les mêmes conditions d'infestation, le mieux est encore de comparer le nombre d'*Hæmonchus* découverts à l'autopsie des animaux d'expérience et des animaux témoins. « Grosso modo », on peut considérer que, sur 25 % des animaux traités, le résultat est très satisfaisant; qu'il l'est beaucoup moins sur environ 30 % d'entre eux, et que, sur 45 % des animaux atteints d'hæmonchose, les résultats paraissent, à cette dose, faibles sinon nuls.

B. — 150 mg par kg de poids vif, en une seule fois, sans diète et en solution à 5 %.

	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> émis après traitement	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton 1 ...	0	126	nulle
— 2 ...	(Présence d'œufs)	0	totale
— 3 ...	0	0	totale
— 4 ...	1	31	très faible

Examens coprologiques

	Mouton 1	Mouton 2	Mouton 3	Mouton 4
Avant traitement :				
13/10/1955	630	735	420	420
14/10/1955	504	630	630	84
15/10/1955	1.008	525	630	441
16/10/1955	735	378	525	126
17/10/1955	525	630	252	378
18/10/1955	420	525	168	252
Après traite- ment au 6.086 R.P. :				
19/10/1955	735	378	420	420
20/10/1955	168	168	630	1.008
21/10/1955	1.386	210	105	504
22/10/1955	2.016	0	252	945
23/10/1955	756	252	252	1.260
24/10/1955	735	315	126	945
25/10/1955	736	105	210	1.890
26/10/1955	1.134	0	0	735

Témoins : les mêmes que précédemment.

Comme dans le cas précédent, les résultats sont très irréguliers, variables selon les individus (deux très favorables, deux nuls ou médiocres).

C. — 200 mg par kg de poids vif, en une seule fois, sans diète et en solution à 5 %.

	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> émis après traitement	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton 1 ...	0	32	nulle
— 2 ...	0	23	nulle
— 3 ...	0	4	nulle

Examens coprologiques

	Mouton 1	Mouton 2	Mouton 3
Avant traitement :			
13/10/1955	252	3.150	0
14/10/1955	126	2.042	0
15/10/1955	84	1.512	630
16/10/1955	105	3.016	630
17/10/1955	0	2.486	210
Après traitement au 6.086 R.P. :			
18/10/1955	210	2.646	1.134
19/10/1955	0	1.612	315
20/10/1955	105	1.470	315
21/10/1955	252	525	126
22/10/1955	0	420	735
23/10/1955	0	420	105
24/10/1955	210	840	1.050
25/10/1955	105	1.050	0

Témoins : les mêmes que précédemment.

Les résultats sont décevants et l'activité sur *Hæmonchus contortus* semble diminuer au fur et à mesure que la dose d'anthelminthique augmente.

D. — 125 mg par kg de poids vif, en une seule fois, sans diète et en solution à 5 %.

	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> émis après traitement	NOMBRE d' <i>Hæmonchus</i> trouvés à l'autopsie	EFFICACITÉ
Mouton 1 ...	1	0	totale
— 2 ...	2	0	totale
— 3 ...	2	0	totale
— 4 ...	0	30	nulle
— 5 ...	0	2	nulle
— 6 ...	0	23	—
— 7 ...	0	4	—

Examens coprologiques

	Mouton 1	Mouton 2	Mouton 3	Mouton 4	Mouton 5	Mouton 6	Mouton 7
16/11/1955	126	0	756	0	0	0	1.008
17/11/1955	378	0	756	210	105	0	735
18/11/1955	0	0	252	210	0	0	210
19/11/1955	0	0	504	0	126	315	420
20/11/1955	378	0	504	0	0	126	105
Après traitement au 6.086 R.P. :							
21/11/1955	126	0	504	105	604	126	126
22/11/1955	0	126	126	252	0	0	126
23/11/1955	0	0	0	420	0	315	315
24/11/1955	0	0	0	504	0	210	0
25/11/1955	0	0	0	315	0	252	105
26/11/1955	0	252	0	125	0	126	0
27/11/1955	0	0	0	105	0	378	0
28/11/1955	0	0	0	504	0	126	0

Témoins :

N° 1 : Nombre d'*Hæmonchus* trouvés à l'autopsie : 23
 N° 2 : — — — — — : 2
 N° 3 : — — — — — : 14

Les résultats ne sont pas meilleurs que dans les cas précédents.

Toutefois, les premières constatations permettent de penser que le 6.086 R.P., quelle que soit la dose utilisée, provoque une diminution du nombre d'*Hæmonchus* contenus dans la caillette. Cette diminution, variable selon les individus, peut aller jusqu'à la stérilisation totale, stérilisation qui touche parfois 40 à 45 % de l'effectif traité quand on a recours aux doses de 125 ou 150 mg par kg de poids vif. D'autres essais, portant sur des lots plus importants d'animaux, seront entrepris selon diverses modalités.

Des essais concernant l'activité du 6.086 R.P. sur *Gaigeria pachyscelis*, *Trichuris ovis* et *Skrjabinema ovis* sont actuellement en cours et feront l'objet d'une prochaine publication.

III. — Mode d'action du dithiocarbamate de pipérazine

Le 6.086 R.P. a une action anthelminthique rapide. Sur un petit nombre d'animaux, l'évacuation des parasites se produit moins de 12 heures après

l'administration du produit. Dans la plupart des cas, cependant, l'élimination maxima se situe entre 24 et 30 heures après le traitement; elle est presque complètement achevée 50 heures après le drogage, sauf sur deux animaux où des œsophagostomes ont été encore recueillis 72 heures après.

Aucun des helminthes rencontrés (*Hæmonchus*, œsophagostomes) n'était vivant au moment de l'examen des excréments, c'est-à-dire dans l'heure qui suivait leur expulsion.

Le dithiocarbamate de pipérazine paraît donc être plus un vermicide qu'un vermifuge.

IV. — Mode d'administration

Ainsi qu'il a été dit plus haut, le 6.086 R.P. ne nécessite pas de diète préalable et s'administre en une seule fois « à la bouteille ». La solution à 5 % semble la plus avantageuse. L'anthelminthique, mélangé à une quantité suffisante d'eau, doit être agité sans cesse car, très lourd, il a tendance à tomber rapidement vers le fond. Aucun essai n'a été tenté au pistolet doseur.

Il n'est pas utile de faire suivre le traitement d'une purgation, les parasites tués s'éliminant d'eux-mêmes.

L'animal doit être mis au repos 48 heures avant le drogage et 48 heures après. Dans les pays tropicaux, il vaut mieux également le laisser à l'abri du soleil immédiatement après le traitement.

V. — Toxicité

Tous les animaux traités ont parfaitement supporté les doses de 6.086 R.P., que ce soit 100 ou 200 mg par kg de poids vif. Sur deux d'entre eux (un à 100 mg et un à 200 mg), il a été noté de l'inappétence et une certaine tristesse dans les heures qui ont suivi l'administration du produit; ces signes ont rétrocedé rapidement.

Tous les moutons ont été étroitement surveillés après le traitement (une semaine au minimum). Nous n'avons remarqué aucun symptôme d'intoxication aiguë ou chronique. De même, les autopsies n'ont rien révélé d'anormal.

Les femelles pleines de 3 à 4 mois et demi tolèrent bien le dithiocarbamate de pipérazine à la dose de 125 mg par kg de poids vif, ainsi que les jeunes de 4 à 9 mois (moins de 20 kg).

Conclusions

A. — L'action d'un nouveau dérivé de la pipérazine : le dithiocarbamate de pipérazine, connu sous le nom de 6.086 R.P., a été essayée contre divers nématodes du mouton.

B. — La dose de 125 mg par kg de poids vif provoque l'élimination totale des *Oesophagostomum columbianum* adultes du cæcum et du gros intestin dans les 30 heures qui suivent l'administration du produit.

C. — Sur *Haemonchus contortus* de la caillette, la même dose n'a qu'une action limitée (stérilisation thérapeutique totale sur 40 à 45 % des animaux traités).

D. — Le 6.086 R.P. ne nécessite ni diète préalable ni purgation après traitement. Il s'administre à la bouteille, en solution à 5 %. Une seule prise suffit.

E. — Cet anthelminthique ne provoque prati-

quement aucune réaction chez l'animal. Il est parfaitement supporté par les brebis pleines et par les jeunes. Même à 200 mg par kg de poids vif, aucun signe d'intoxication n'a été observé.

L'efficacité du produit, son administration facile, son manque de toxicité, en font un anthelminthique de choix dans la lutte contre les oesophagostomes, si fréquents chez le mouton des zones sahéliennes de l'Afrique noire.

Service de Parasitologie — Laboratoire Fédéral de l'Élevage de l'Afrique Équatoriale Française. (Directeur : L. Thomé).

SUMMARY

Effects of « piperazine dithiocarbamate », a new anthelmintic drug, on sheep nematodes.

In Tchad, French Equatorial Africa, where nodular worm is of great concern, various drugs used against this parasite have proved unsuccessful. However, the use of piperazine dithiocarbamate produced encouraging results. The drug has been used against *Oesophagostomum columbianum* in sheep at a dose of 125 mg/kg live weight. The destruction of the parasite, at the adult stage, takes place after a single dose without any preliminary starvation. The drug is well tolerated even in lambs or pregnant ewes. In the same dose the drug showed only a partial activity against *Haemonchus contortus*.

RESUMEN

Acción de un nuevo antihelmíntico, el « dithiocarbamate de piperazine », en los nematodos del cordero.

En Tchad, la esofagostomosis, que constituye uno de los principales obstáculos al desarrollo del ganado ovino, se había mostrado hasta ahora rebelde a las diversas terapéuticas puestas en acción. Un nuevo derivado de la piperacina parece ser capaz de dar la solución a este problema. Este cuerpo, el « dithiocarbamate de piperazine » (6.086 R.P.) ha sido empleado en el cordero con una dosis de 125 mg/kg de peso vivo, contra las esofagostomosis (*O. columbianum*).

La administración de una dosis única, en suspensión acuosa a 5 %, sin dieta previa, ha permitido obtener la eliminación total y rápida de los esofagostomas adultos. El producto es bien tolerado, incluso en los corderos pequeños o las ovejas gestantes.

A la misma dosis, el 6.086 R.P. no se ha mostrado más que parcialmente activo contra el *Haemonchus contortus*.