

Etudes de l'activité anthelminthique et de la toxicité du dilaurate d'étain dibutyle chez le poulet

par M. GRABER et G. GRAS

Le téniasis aviaire étant une maladie fort répandue sur tout le territoire de la République du Tchad, il importait de mettre au point une méthode de lutte valable contre ce parasitisme. Dans ce but, la section d'helminthologie du laboratoire de Farcha à Fort-Lamy a établi un programme de recherches en collaboration avec plusieurs laboratoires spécialisés dans l'étude des anthelminthiques. C'est dans le cadre de ces recherches, que l'étude du pouvoir anthelminthique de corps tels que le phloroglucinate de Diéthylène-diamine (GUILHON et GRABER 1961), l'Hexachlorophène (GUILHON 1961) et le Dichlorophène (GUILHON et GRABER) a été entreprise.

Outre ces dérivés de la piperazine et ces bi-phénols, les composés de l'étain ont retenu plus particulièrement notre attention. L'étude des composés minéraux et organiques de ce métal est poursuivie depuis plus de 4 ans en collaboration avec le laboratoire de pharmacie chimique de la faculté de Pharmacie de Montpellier (Pr. P. CASTEL). Ces recherches ont abouti à la mise au point d'un composé minéral très intéressant l'arséniate d'étain (*); ce produit tout en étant dépourvu de toxicité pour l'homme et pour les animaux, présente le gros avantage d'être polyvalent, c'est-à-dire actif à la fois sur les principaux Cestodes et sur les *Ascaridia* des volailles (CASTEL, GRABER, GRAS et CHHAY - HANCHENG, 1960). Il est également très actif sur l'ensemble des Cestodes intestinaux du mouton (CASTEL, GRABER, GRAS et CHHAY-HANCHENG, 1960); son coefficient chimio-thérapeutique chez cet animal, le classe comme un des meilleurs anthelminthiques actuellement connus.

(*) Spécialisé sous le nom d'« ETANARSAN », laboratoires LATHEVET, 20, rue des Fossés Saint-Jacques, Paris XI^e.

Rev. Elev. Med. vet. Pays trop. 1962, 15, n° 4.
Reçu pour publication : Décembre 1962.

Les composés organiques de l'étain n'ont pas non plus été négligés. Ils sont connus depuis fort longtemps, mais, ils n'avaient reçu, en élevage aviaire, que peu d'applications pratiques avant 1941, époque où CUTHRIE et ses collaborateurs déterminèrent le pouvoir anthelminthique de certains d'entre eux : L'étain tétraéthyle, l'étain tétraphényle, l'étain tétraisobutyle et le chlorure d'étain triphényle; ces composés étaient soit trop toxiques, soit inactifs.

En 1951 et 1956, KERR et WALDE dans un très gros travail essayèrent plus de 150 composés organiques de l'étain sur des poulets expérimentalement infestés par *Ascaridia galli* et *Railletina cesticillus*. Les composés essayés par ces auteurs étaient de quatre types principaux :



R représente un radical organique aryl ou alkyl ou aralkyl directement lié à l'atome d'étain par une liaison de covalence étain-carbone, X est un anion simple ou complexe.

Ce sont les composés $R_2 \text{ Sn X}_2$ qui se sont montrés les plus efficaces, à condition que R et X soient de structure relativement simple. Les composés $R_3 \text{ Sn X}$ sont actifs mais trop toxiques. Quant aux dérivés $R \text{ Sn X}_3$ et $R_4 \text{ Sn}$, ils ne le sont que très peu ou pas du tout.

Dès 1952, KERR avait fait connaître un composé de type $R_2 \text{ Sn X}_2$, le dilaurate d'étain dibutyle et, depuis cette époque, un grand nombre de publications font état de résultats favorables obtenus avec cet anthelminthique (BLOUNT 1955; EDGAR 1956; ABDU 1956; WHITTEN 1956; EDGAR et TERR 1957; KERR et WALDE 1956; TURK 1958; ENIGK et DUWEL 1959).

Cinq composés organiques de l'étain ont fait l'objet de recherches, tant à la faculté de Phar-

macie de Montpellier qu'au laboratoire de Far-cha. Ce sont :

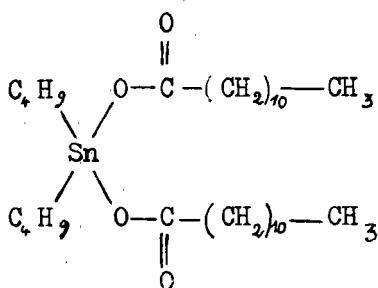
- Le dilaurate d'étain dibutyle ;
- le dichlorure d'étain di-n-octyle,
- l'oxyde d'étain diphenyle ;
- le dichlorure d'étain diphenyle ;
- le maléate d'étain dibutyle.

Nous rapportons dans cette première note les résultats obtenus avec le dilaurate d'étain dibutyle.

I. — DILAURATE D'ÉTAIN DIBUTYLE

Caractéristiques et propriétés physico-chimiques

La formule de ce composé est la suivante :



Le poids moléculaire est de 631,0 ; il titre 18,80 p. 100 en étain.

Le dilaurate d'étain dibutyle que pour simplifier nous nommerons DED, se présente sous forme d'une huile blanche ou légèrement jaune suivant le degré de pureté du produit. Il possède une odeur aromatique caractéristique. En dessous de 15° C, il se prend en masse. Les produits techniques sont en général préparés non à partir d'acide laurique pur mais de mélange d'acides gras provenant de l'huile de coco, ceci afin de donner au produit final un point de fusion inférieur à la température ordinaire, ce qui le rend plus facile à manipuler. La purification d'un tel produit ne se fait pas par distillation, mais par cristallisation partielle suivie de l'enlèvement de la partie liquide par pressurage.

Le produit que nous avons utilisé (*) est un produit préparé à partir de matières premières pures. Le dosage de l'étain effectué par la méthode de KOCHESHKOV a donné une teneur en étain de 18,72 p. 100 pour une teneur théorique de 18,80 p. 100.

(*) Le produit a été préparé à l'Institut de chimie organique T. N. O. à Utrecht, par le Docteur VAN DER KERK et le Docteur LUIJTEN à qui nous adressons nos vifs remerciements.

Le DED est soluble à froid dans l'éther de pétrole, le benzène, l'acétone, le tétrachlorure de carbone et l'éther ; il est insoluble dans l'eau et l'alcool méthylique.

Le DED est utilisé sur une grande échelle (SMITH 1952) comme stabilisant du chlorure de polyvinyle. La production mondiale pour cet usage est de plusieurs centaines de tonnes par an.

II. — MATÉRIEL ET MÉTHODE

Matériel

Les poulets ayant servi à l'expérimentation étaient originaires de la région ouest du Tchad (Fort-Lamy, Massakory et lac). Sur un nombre total de 136 animaux, 103 d'entre eux, soit 75,8 p. 100, hébergeaient des Nématodes et des Cestodes appartenant aux espèces suivantes :

- Cestodes : *Choanotaenia infundibulum* : 5
Raillietina tetragona : 58
Raillietina echinobothrida : 14
Raillietina cesticillus : 14
Cotugnia digonopora : 3
Hymenolepis carioca : 4

- Nématodes : *Strongyloïdes* Sp. : 3
Ascaridia styphlocerca : 4
Subulura brumpti : 47
Acuaria spiralis : 5

Dans 26 p. 100 des cas, ces dix espèces se trouvaient être associées chez le même animal en proportion variable :

1° Association à deux éléments : 22, soit 81 p. 100.

- Raillietina tetragona* + *Raillietina echinobothrida* : 1
Raillietina tetragona + *Raillietina cesticillus* : 2
Raillietina tetragona + *Subulura brumpti* : 12
Raillietina tetragona + *Acuaria spiralis* : 1
Raillietina tetragona + *Ascaridia styphlocerca* : 1
Raillietina echinobothrida + *Subulura brumpti* : 1
Raillietina cesticillus + *Subulura brumpti* : 2
Strongyloïdes Sp. + *Subulura brumpti* : 1
Subulura brumpti + *Acuaria spiralis* : 1

2° Association à trois éléments : 4, soit 15 p. 100.

- Raillietina tetragona* + *Raillietina echinobothrida* +
Subulura brumpti : 2 ;
Raillietina tetragona + *Choanotaenia infundibulum*
+ *Acuaria spiralis* : 2.

TABLEAU N° I.-BUTYNORATE.-PARASITES ADULTES.-DOSE UNIQUE.-DIETE DE 20 HEURES

Doses (mg/kg)	Nombre d' animaux	Poids des poulets (en g)	Parasites en cause	Nombre d'ani- maux déparasités	efficacité scolex	
50	1 3	1.000 980;1.000;940	Raillietina tetragona Subulura brumpti	1 sur 1 0	Totale 0	0
80	2 1 1 2	957;885 705 1.342 1.342;607	Raillietina tetragona Cotugnia digonopora Hymenolepis carioeca Subulura brumpti	2 sur 2 0 0 0	Totale Nulle Nulle Nulle	0 +++ +++ Nulle
100	10 3 1 1 1 14	680;740;540;600;600 900;700;680;580;580 677;900;560 1.220 900 580 677;642;740;600;900 900;700;660;640;600 540;560;560;580	Raillietina tetragona Raillietina echinobothrida Raillietina cestocillus Cotugnia digonopora Ascaridia styphlocerca Subulura brumpti	8 sur 10 3 sur 3 1 sur 1 1 sur 1 0 0	81,8% Totale Totale Totale Nulle Nulle	+ 0 0 0 Nulle Nulle
125	1 2 1 4 1 1	880 880;800 980 980;800;880;900 800 880	Raillietina tetragona Raillietina echinobothrida Raillietina cestocillus Subulura brumpti Acuaris spiralis Ascaridia styphlocerca	1 sur 1 2 sur 2 1 sur 1 0 0 0	Totale Totale Totale Nulle Nulle Nulle	0 0 0 Nulle Nulle Nulle
150	6 3	1.200;900;760;800 820;860 640;1.200;860	Raillietina tetragona Raillietina cestocillus	6 sur 6 3 sur 3	Totale Totale	0 0
200	6 4 1 1 7	500;500;520;629;642 457 564;660;490;560 659 500 520;642;457;490;560 560;817	Raillietina tetragona Raillietina echinobothrida Raillietina cestocillus Cotugnia digonopora Subulura brumpti	6 sur 6 4 sur 4 1 sur 1 1 sur 1 0	Totale Totale Totale Totale Nulle	0 0 0 0 Nulle
250	2 2 2	760;760 755;440 755;440	Raillietina tetragona Strogylodes Sp. Subulura brumpti	2 sur 2 0 0	Totale Nulle Nulle	0 Nulle Nulle
300	1 1	1.120 690	Raillietina tetragona Subulura brumpti	1 sur 1 0	Totale Nulle	0 Nulle
400	1 1	700 700	Raillietina tetragona Subulura brumpti	1 sur 1 0	Totale Nulle	0 Nulle
500	5 1 2 3	710;774;610;620 660 600 700;660 600;660;640	Raillietina tetragona Raillietina echinobothrida Raillietina cestocillus Subulura brumpti	5 sur 5 1 sur 1 2 sur 2 0	Totale Totale Totale Nulle	0 0 0 Nulle
800	2 1	600;620 600	Raillietina tetragona Raillietina echinobothrida	2 sur 2 1 sur 1	Totale Totale	0 0
1000	3 1	580;500;520 590	Raillietina tetragona Raillietina cestocillus	3 sur 3 1 sur 1	Totale Totale	0 0
1200	2	580;580	Raillietina tetragona	2 sur 2	Totale	0
1500	3 1 1 2	540;500;540 520 560 500;540	Raillietina tetragona Ascaridia styphlocerca Acuaris spiralis Subulura brumpti	3 sur 3 0 0 0	Totale Nulle Nulle Nulle	0 Nulle Nulle Nulle

3° Association à quatre éléments : 1, soit 4 p. 100.

R. tetragona + *R. echinobothrida* + *Ascaridia styphlocerca* + *Subulura brumpti* : 1.

Ce lot de poulet — moins intéressant que les précédents, parce que beaucoup moins parasité — a néanmoins permis de se faire une idée de la polyvalence éventuelle du DED.

Epoque.

Les essais ont eu lieu en quatre temps : juin-juillet 1960 ; novembre-décembre 1960 ; février-avril-mars 1961 et septembre-octobre 1961. De cette façon, il a été possible d'apprécier l'action de l'anthelminthique en période favorable (fin de l'été, automne, hiver) où les animaux trouvent à se nourrir abondamment, et en période défavorable (fin de l'hiver-printemps et début de l'été).

Technique.

C'est une technique de portée générale absolument comparable à celle qui a été employée précédemment lors des essais avec l'arséniate d'étain (CASTEL, GRABER, GRAS et CHHAY-HAN-CHENG, 1960). Nous la rappellerons donc brièvement : dans un premier temps, chaque animal a été mis au repos durant 36 heures environ, de manière à libérer tous les parasites susceptibles de s'éliminer naturellement sans aucune intervention.

Les oiseaux ont été placés dans des cages grillagées, sur des supports de bois, à 25 cm du sol et les excréments recueillis sur des plateaux disposés au-dessous, de façon à empêcher l'absorption par des poulets coprophages des parasites expulsés au cours de l'expérience.

Les animaux ont été soumis à une diète complète de 20 heures avant et une heure après l'administration de l'anthelminthique.

Les doses uniques ont été d'abord calculées en fonction du poids de chaque volatile et introduites dans des capsules de gélatine de type auréomycine. Par la suite, il n'a plus été tenu compte du poids et une dose unique de 125 mg a été donnée uniformément à chaque animal.

Après traitement, les excréments ont été ramassés, broyés dans de l'eau et minutieusement examinés, dans le but de prélever les parasites évacués.

Au bout d'un temps variable — 5 à 10 jours — les animaux ont été sacrifiés et l'intestin visité complètement. Les premières portions ont été grattées sur une distance d'environ 25 cm et il a été

procédé à 2 ou 3 examens du produit de raclage entre lame et lamelle. Cette technique est absolument indispensable pour retrouver les formes jeunes immatures, les scolex de *Choanotaenia infundibulum* et de *Raillietina* qui demeurent « *in situ* », bien que leurs chaînes aient cédé à l'action du ténifuge et *Hyménolepis carioca* qui est toujours profondément englobé dans le mucus de l'intestin.

Les Cestodes récoltés dans les excréments après traitement et ceux découverts après autopsie ont été pesés séparément. La comparaison entre ce qui est chassé et ce qui reste, apporte la preuve de l'efficacité du produit, compte tenu des résultats fournis par le grattage des muqueuses.

III. — RESULTATS

1° Action sur les Cestodes

a) Formes adultes.

Les résultats sont rapportés dans les tableaux I, II, III.

b) Formes immatures.

Les résultats sont rapportés dans le tableau IV.

Dans les conditions du Tchad, le DED, à la dose de 125 mg/kg provoque l'élimination totale des formes adultes de *Raillietina tetragona*, *Raillietina echinobothrida*, *Raillietina cesticillus* et *Cotugnia digonopora*. Les doses supérieures ne font pas preuve d'une meilleure activité. Quant aux doses inférieures à 125 mg/kg, elles sont irrégulières.

A 100 mg/kg, l'expulsion de *Raillietina cesticillus*, *Raillietina echinobothrida* et *Cotugnia digonopora* semble complète ; par contre, le pourcentage de réduction n'atteint que 81 p. 100 sur *Raillietina tetragona*.

A 80 mg/kg, l'action est nulle sur *Hymenolepis carioca* et sur *Cotugnia digonopora*, excellente sur *Raillietina tetragona*.

Les formes immatures sont absolument toutes détruites au delà de 200 mg/kg. Au-dessous, un certain nombre de formes immatures de *Raillietina tetragona*, *Raillietina echinobothrida* et *Raillietina cesticillus* demeurent présentes dans les portions suivantes :

- 2 animaux sur 6 à 80 mg/kg
- 4 animaux sur 30 à 100 mg/kg
- 1 animal sur 16 à 200 mg/kg.

Plus les doses augmentent, plus le nombre de formes immatures diminue. Vers 100 mg/kg, un

animal sur 10 environ est encore porteur de Cestodes après administration de DED. Ce point méritait d'être souligné : un bon ténifuge doit permettre en effet l'évacuation totale à la fois des formes adultes et des formes immatures et le DED

1° les formes adultes de *Raillietina tetragona*, de *Raillietina echinobothrida*, de *Colugna digonopora* et sans doute d'*Hymenolepis carioeca* sont à peu près toutes détruites à la dose unique de 100 mg/kg.

Nombre d' animaux	Poids des poulets(en g)	Parasites en cause	Nombre d'ani- maux déparasités	Efficacité Sco- lex
3	660;700;700	<i>Raillietina tetragona</i>	3 sur 3	Totale 0
2	740;760	<i>Choanotaenia infundibulum</i>	2 sur 2	Totale 0
1	980	<i>Raillietina echinobothrida</i>	1 sur 1	Totale 0
1	600	<i>Subulura brumpti</i>	0	Nulle

ne paraît pas répondre dans tous les cas à cette double vocation. L'ensemble des résultats recueillis au Tchad figure au tableau n° V.

Le DED a été expérimenté dans de nombreux pays sur à peu près tous les Cestodes aviaires les plus communs. Le tableau n° VI résume les principaux travaux effectués depuis 10 ans.

De toutes ces expérimentations, il est possible de tirer les conclusions suivantes :

2° Pour *Choanotaenia infundibulum* et *Raillietina cesticillus*, 125 mg/kg constitue une dose limite inférieure au-dessous de laquelle les résultats risquent d'être très irréguliers.

3° Sur *Davainea proglottina* et *Amoebotaenia sphenoides*, les avis divergent : pour ENIGK et DUWEL (1959), les doses inférieures à 188 mg/kg sont suffisantes, tandis qu'EDGAR (1956) se montre très satisfait de la dose de 125 mg/kg. Les deux parasites n'existant pas au Tchad, aucun essai n'a donc pu être tenté sur ces deux Cestodes.

En Afrique centrale, avec des poulets dont le poids variait de 480 à 1.000 g, la dose de 125 mg par tête de DED s'est révélée suffisamment intéressante pour être préconisée : l'essai réalisé portait sur un lot de 2 animaux dont le poids moyen était de 690 g, ce qui représente 180 mg de DED par kg de poids vif. Il est possible de détruire ainsi toutes les formes adultes et la plupart des formes immatures des six Cestodes aviaires les plus fréquents au Tchad.

2° Action sur les Nématodes

Elle est absolument nulle dans tous les cas, que ce soit sur *Ascaridia styplocerca* de l'intestin, *Subulura brumpti* des caecums, *Strongyloides* sp. de l'intestin ou *Acuaria spiralis* du ventricule succenturié.

Juin-Juillet 1960	Février-Mars-Avril 1961	Septembre 1961
6 animaux parasités	5 animaux parasités	5 animaux parasités
<i>Raillietina tetragona</i> : 1 g.	<i>R. tetragona</i> : 1,6g.	<i>Choan. infundibulum</i> : 0,1 g.
<i>R. echinobothrida</i> : 1,5 g.	<i>Hymenolepis carioeca</i> : 0,2 g.	<i>R. tetragona</i> : 0,9 g.
<i>R. cesticillus</i> : 0,6 g.	<i>R. cesticillus</i> : 3 g.	<i>Acuaria spiralis</i> : 5
<i>Acuaria spiralis</i> : 10 g.	<i>Subulura brumpti</i> : 13 g.	<i>Subulura brumpti</i> : 21 g.
<i>Subulura brumpti</i> : 15 g.		
Choan. = <i>Choanotaenia</i> R. = <i>Raillietina</i>		

La monovalence du DED enlève à cet anthelminthique une grande partie de sa valeur puisque l'on connaît actuellement — et c'est le cas pour l'arséniate d'étain — des ténifuges aviaires polyvalents, c'est-à-dire actifs à la fois sur la plupart des Cestodes adultes ou immatures et sur les *Ascaridia* du poulet.

n'est pas connu, toutefois, on peut penser que ce type de composé agit en bloquant les anti-dias-tases qui permettent aux vers de se maintenir dans le tube digestif sans être digérés. Une fois ce système bloqué, le parasite est soumis à l'action dissolvante des sucs intestinaux et notamment de la bile ; le ver est alors digéré plus ou moins

TABLEAU IV				
DED.- Parasites immatures.- Diète de 20 heures				
Doses en (mg/kg)	Nombre de poulets traités	Nombre de poulets encore parasités	Parasites en cause +	Témoins + (formes immatures)
80	6 6	1 1	Raillietina tetragona : 1 R. echinobothrida : 1	10 animaux Choan. Infund. : 3 R. tet. : 5 R. cest. : 8 R. echinob. : 2
100	30	2	Raillietina tetragona : 2 Raillietina cesticillus:1	idem
	16	1	Raillietina tetragona : 1	6 animaux Choan. Infund. : 2 R. tet : 5 R. cest : 7 Hym. car.
+ = Nombre de parasites (moyenne) Choan. infund = Choanotaenia infundibulum R. echinob = Raillietina echinobothrida Hym. car. = Hymenolepis carioca R. tet. = Raillietina tetragona R. cest. = Raillietina cesticillus				

IV. — MODE D'ACTION

Le DED agit rapidement sur les parasites qui sont éliminés en une seule fois, généralement 24 h. après l'administration du produit. Il est rare que ce délai soit dépassé.

Les Cestodes sont expulsés sous forme de petits fragments déjà en partie digérés. Le mécanisme intime par lequel le DED agit sur les Cestodes

rapidement ; les proglottis situés dans la dernière partie du tube digestif moins sensibles par leur position sont à peu près seuls à être rejetés dans le milieu extérieur. Ces fragments dont une partie de la cuticule est dissoute sont alors facilement reconnaissables après éclaircissement ou coloration.

Le DED agit donc plus comme un ténicide que comme un ténifuge.

TABLEAU V			
Parasites	doses en mg/kg	Efficacité sur les formes adultes	Présence de formes immatures
<i>Choanotaenia infundibulum</i>	166	Totale	-
<i>Raillietina tetragona</i>	50	Totale	-
	80	Totale	+
	100	81,8 %	+
	150	Totale	-
	200	Totale	+
	250	Totale	-
	300	Totale	-
<i>Raillietina echinobothrida</i>	80		+
	100	Totale	-
	125	Totale	-
<i>Raillietina cestocillus</i>	100	Totale	+
	125		-
<i>Cotugnia digonopora</i>	80	Nulle	
	100	Totale	-
	200	Totale	-
<i>Hymenolepis carioca</i>	80	Nulle	-
+ = Présence de formes immatures - = Absence de formes immatures			

V. — CONSÉQUENCES DU TRAITEMENT

1° Sur l'animal.

Elles sont faibles à la dose de 125 mg par tête. Il n'y a que peu de changements dans l'attitude et le comportement extérieur des volailles.

Les modifications éventuelles des éléments du sang à la suite du traitement au DED ont été suivies pendant plusieurs jours sur divers lots de poulets soumis à différentes doses : Les résultats sont rapportés dans le tableau VII.

Après traitement au DED, on observe, sur des poulets normalement entretenus, une augmentation du nombre des hématies et, dans certains cas, des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles. Quant aux leucocytes, ils ne subissent pratiquement pas de variations, quelle que soit la dose. Le taux d'éosinophiles baisse en général, ce qui est normal puisque les poulets ont été

débarrassés des Cestodes qui sont en partie responsables de l'accroissement notable de nombre de ces polynucléaires.

2° Augmentation de poids.

Elle a été signalée par KERR (1952) : elle serait plus importante à la cinquième semaine faisant suite au traitement qu'à la neuvième.

Le neuvième jour après l'administration de l'anthelminthique, les résultats enregistrés à Fort-Lamy sont très variables ;

De 8 à 11 p. 100 d'augmentation de poids sur deux lots de 3 et 4 poulets (100 et 200 mg/kg).

Une perte de poids de 5 p. 100 sur les 11 animaux ayant reçu 125 mg par tête.

3° Répercussion sur la ponte.

Aucun essai n'a été effectué sur place. D'après KERR (1952), à la dose de 177 mg/kg, qui corres-

TABLEAU VI

Auteur	Parasites	Pays	Doses (mg/kg)	Efficacité (p. 100)
KERR 1952	Raillietina cesticillus	U.S.A.	50 (A)	32
		"	75 (A)	86
		"	100 (A)	92
		"	150 (A)	100
		"	200 (A)	88
		"	300 (A)	
BLOUNT 1955	Raillietina Sp.	Angleterre	75 (A)	totale
EDGAR 1956	Raillietina cesticillus	U.S.A.	75 (A)	totale
	Choanotaenia infundibulum	"	75-100 (A)	66-100
	-idem-	"	100 (A)	totale
	Davainea proglottina	"	108-125 (A)	85-100
	Hymenolepis carioca	"	75 (B)	totale
	Raillietina tetragona	"	125 (A)	totale
	Amoebotaenia sphenoides	"	125 (A)	totale
ABDOU 1957	Davainea proglottina	Angleterre	0,5 - 1cc*	totale
EDGER et TERRA	Raillietina cesticillus	U.S.A.	42 (A)	94
	-idem-	"	75 (A)	totale
	Choanotaenia infundibulum	"	25 (B)	88
	-idem-	"	50 (A)	totale
ENIGK et DUWEL	Raillietina cesticillus	Allemagne	125 (A)	90
	-idem-	"	188 (A)	totale
	Raillietina cesticillus	"	282 (A)	totale
	Choanotaenia infundibulum	"	188 (A)	totale
	-idem-	"	282 (A)	totale
	Hymenolepis carioca	"	188 (A)	totale
	-idem-	"	282 (A)	totale
	Davainea proglottina	"	94 (A)	nulle
	-idem-	"	188 (A)	nulle
	-idem-	"	282 (A)	totale
	-idem-	"	376 (A)	totale
	Amoebotaenia sphenoides**	"	125 (A)	nulle
<p>A = Dose unique B = Dose répétée deux fois à 24 heures d'intervalle * = Préparation où la quantité de DED mise en suspension huileuse est inconnue ** = Wormal</p>				

pond à celle recommandée au Tchad, il n'existe aucune modification sensible de la production journalière d'œufs.

Par contre, EDGAR (1956), toujours à la même dose, note une baisse de production qui redevient normale 8 à 10 jours après la fin du traitement.

Il en est de même des nombreuses préparations dont il sera question plus loin.

La dose de 75 mg/kg est sans effet marqué sur la ponte.

VI. — MODE D'ADMINISTRATION

Dans notre expérimentation nous avons administré le DED en capsules de gélatine rigoureusement dosées. Les auteurs américains (KERR 1952 et EDGAR 1956) utilisent l'anthelminthique soit en capsules, soit mélangé à la nourriture dans des proportions variables : 0,02 p. 100 pendant 15 semaines ; 0,01 p. 100 pendant 13 semaines ou 500 mg par kg de nourriture pendant 96 heures.

D'autres préparations ont été conseillées dont

Dose mg/kg	Date	Hématies	Leucocytes	Lymphocytes	Mono-cytes	Neutrophiles	Eosino-philes	Baso-philes
150	Poulet 1							
	20-9-1961	3.600.000	10.200	72	0	17	11	0
	20-9-1961	3.725.000	9.600	77	0	12	11	0
	23-9-1961	3.800.000	9.000	53	0	36	11	0
	24-9-1961	4.050.000	10.000	62	1	28	9	0
	25-9-1961	4.750.000	11.000	65	0	24	11	0
	Poulet 2							
	20-9-1961	3.125.000	8.400	75	0	16	9	0
	21-9-1961	3.400.000	8.800	77	0	13	10	0
	23-9-1961	3.500.000	11.000	79	0	14	7	0
	25-9-1961	3.750.000	10.000	77	0	17	6	0
	Poulet 3							
	20-9-1961	3.300.000	9.200	77	0	12	11	0
	21-9-1961	3.700.000	9.000	76	0	10	14	0
	23-9-1961	3.725.000	8.000	85	0	9	6	0
25-9-1961	3.950.000	11.000	80	0	14	6	0	
100	Poulet 4							
	7-9-1961	3.700.000	8.400	52	0	22	26	0
	8-9-1961	4.500.000	9.000	60	0	24	16	0
	9-9-1961	4.225.000	9.000	57	1	23	19	0
12-9-1961	4.150.000	8.800	71	0	24	5	0	
400	Poulet 5							
	20-9-1961	4.650.000	10.200	72	0	15	13	0
	21-9-1961	4.725.000	11.600	80	1	6	13	0
	23-9-1961	4.875.000	11.500	73	0	6	21	0
25-9-1961	4.500.000	11.000	70	1	14	15	0	
800	Poulet 6							
	20-9-1961	3.100.000	12.000	69	0	13	18	0
	23-9-1961	3.100.000	10.500	77	1	7	15	0
29-9-1961	3.900.000	12.000	75	2	12	11	0	

le « Wormal » (*) qui renferme 125 mg de DED, 22 mg de nicotine et 500 mg de phénothiazine. L'« Omnivermyl » (**) paraît être une préparation voisine. Il est bon de signaler que ENIGK et DUWEL ont constaté que le « Wormal » n'a qu'une action limitée sur *Davaiena proglottina* et sur *Amoebataenia sphenoides*. Dans tous les cas, quelle que soit la forme sous laquelle l'anthelminthique est distribué il vaut mieux mettre les animaux à la diète une vingtaine d'heures avant et 3 heures après le traitement.

VII. — TOXICITÉ

L'étude de la toxicité du DED a été envisagée sous deux aspects. Tout d'abord, nous avons étudié la toxicité du DED pour le poulet. Le médicament devant être administré en une seule dose et par voie orale, seule la toxicité aiguë a été déterminée par cette voie d'administration.

Nous avons envisagé ensuite les possibilités de présence du DED, dans les parties des volailles destinées à la consommation. Ce deuxième aspect de la toxicité du DED, qui n'est qu'un cas particulier de la contamination des matières alimentaires est très important puisqu'il est directement en relation avec la santé du consommateur.

1° Toxicité du dilaurate d'étain dibutyle pour le poulet.

La toxicité du DED a été étudiée dès 1952 par KERR. Cet auteur remarque que, chez le poulet New-Hampshire adulte, aucun accident mortel ne se produit pour des doses allant jusqu'à 1g/kg. La dose de 1,5 g/kg tue deux poulets sur quatre ; la dose active étant de 100 mg/kg, KERR pense que le coefficient chimiothérapique est proche de 20.

En 1959, ENIGK et DUWEL notent que la dose de 470 mg/kg est fatale à un poulet sur six et que la dose de 564 mg/kg tue tous les animaux mis en expérience.

Ces résultats sont évidemment très discordants, aussi, nous avons repris complètement cette étude.

Les tests de toxicité effectués à Fort-Lamy donnent les résultats suivants (Voir tableau n° VIII).

(*) Docteur SALSBURY'S Laboratories. Charles CITY Iowa. U. S. A.

(**) Omnivermyl: Laboratoires Veteravic. Paris.

Doses (mg/kg)	Nombre d' animaux	Nombre de morts	Pourcentage de mortalité
50	3	néant	
80	6	néant	3
100	30	1	3
125	7	1	14
150	10	1	10
180	11	néant	
200	16	4	25
250	6	3	50
300	3	néant	
400	2	1	50
500	9	3	33
800	3	2	66
1000	6	4	66
1200	3	1	33
1500	6	4	66

Nos résultats sont en complète contradiction avec ceux obtenus par KERR. Il nous parut alors important de recommencer les essais de KERR en utilisant la même race de poulet que cet auteur. Nous avons pour cela déterminé d'une manière précise la DL 50 sur des poulets New-Hampshire à Montpellier.

Cette détermination a été faite de la manière suivante :

120 poussins New-Hampshire âgés de 8 jours ont été placés en batterie au laboratoire et élevés dans des conditions identiques. La nourriture était essentiellement constituée par un régime équilibré synthétique. Après 14 semaines, on a trié 80 poulets pesant 1,500 kg \pm 150 g.

Nous avons administré le DED en capsules de gélatine strictement dosées. Les animaux ont été maintenus à la diète 12 heures avant le traitement et 6 heures après. Les doses administrées à 70 poulets répartis en 7 lots de 10 sont respectivement 0,8 g, 1 g, 1,2 g, 1,4 g, 1,6 g, 1,8 g, 2 g par kg d'animal, 10 poulets non traités servent de témoins.

Les composés organiques de l'étain étant susceptibles de manifester une toxicité différée (CAUJOLLE et coll. 1954, MEYNIER 1956, 1957), la DL 50 a été calculée après avoir maintenu les animaux en observation pendant 6 semaines.

Le temps de crise se situe entre le troisième et le huitième jour après l'administration du toxique ; passé ce temps, nous n'avons observé que deux cas de mort retardée, le 17^e et le 18^e jour, dans le groupe ayant reçu 2 g/kg.

Les résultats sont rapportés dans le tableau IX. La DL 50 calculée par la méthode de BLISS FINNEY est de 1,66 g/kg avec un intervalle de confiance 1,31 - 1,90 pour le niveau de probabilité

Lot I		Lot II		Lot III		Lot IV	
Témoins		800 mg/kg		1 g/kg		1200 mg/kg	
vivants	morts	vivants	morts	vivants	morts	vivants	morts
10	0	10	0	8	2	7	3
Lot V		Lot VI		Lot VII		Lot VIII	
1400 mg/kg		1600 mg/kg		1800 mg/kg		2 g/kg	
vivants	morts	vivants	morts	vivants	morts	vivants	morts
7	3	6	4	5	5	3	7

$P = 0,05$. On voit que dans ces conditions on obtient des résultats qui sont en accord avec ceux de KERR. Il faut donc déduire de ces essais que la toxicité du DED varie d'une espèce de poulet à une autre, cette variation est très importante en ce qui concerne le poulet africain.

Comment expliquer cette sensibilité anormale du poulet africain au DED ? Nous avons établi un tableau donnant la mortalité en fonction de l'époque où a eu lieu le traitement (tableau X).

Deux cas doivent être envisagés :

a) *Cas exceptionnel* : les poulets sont en excellent état, comme en septembre 1961. Bien nourris, du fait de la saison, peu anémiés, leur résistance est bonne. Les premiers décès n'apparaissent alors qu'à 400 mg/kg. Même à des doses plus fortes, tous les poulets ne meurent pas : pas de mortalité à 500 mg/kg, mortalité de 2/3 à 800 mg/kg et de 1/3 à 1.200 et 1.500 mg/kg. Dans les mêmes conditions et aux mêmes doses, certains animaux sont donc plus sensibles à l'action de l'anthelminthique que d'autres. Dans ce cas, le facteur individuel semble jouer un rôle particulièrement important.

b) *Cas le plus fréquent* : les poulets proviennent de lots variés qui renferment des animaux en bon état et d'autres en moins bon état, plus ou moins anémiés, ainsi que le démontrent les nombreuses numérations globulaires effectuées en juin-juillet 1960 et en février-mars-avril 1961. Les premiers accidents mortels se manifestent déjà à 100 mg/kg, et, à la dose thérapeutique indiquée, on risque — mais ce n'est pas un phénomène absolu — de voir mourir de 10 à 25 p. 100 des animaux traités.

Comme il est très rare d'avoir affaire constamment à des animaux en excellent état, que les lots

sont la plupart du temps médiocres, et que l'on est appelé à déparasiter les animaux même en période défavorable, le DED se révèle d'un emploi délicat ; les doses thérapeutiques et les doses toxiques se chevauchent en partie. De plus, si les doses sont trop fortes, les risques de mortalité augmentent ; si elles sont trop faibles, certains Cestodes ne sont pas détruits et un grand nombre de formes immatures persistent.

L'intoxication par le DED se traduit par :

— Soit des signes de paralysie, le poulet est accroupi et ne peut se relever. S'il se déplace il le fait très lentement « en canard ». Le cou est tordu sur lui-même. Dans d'autres cas, la tête est animée d'un lent mouvement de balancier. On note du nystagmus. L'appétit disparaît.

— Soit par une apathie totale, le poulet a la tête dans les ailes et demeure indifférent à tout ce qui se passe à l'extérieur. L'amaigrissement est rapide et les numérations globulaires pratiquées pendant les 3 jours qui suivent le traitement indiquent une diminution considérable des hé-

Doses (mg/kg)	Mortalité	Epoque des traitements	Etat des animaux
100	0 sur 6	Juin - Juillet 1960	moyen
	1 sur 20	Mars - Avril 1961	très moyen
	0 sur 4	Septembre 1961	excellent
125	1 sur 4	Février 1961	très moyen
	0 sur 3	Septembre 1961	excellent
150	1 sur 7	Février 1961	très moyen
	0 sur 3	Septembre 1961	excellent
200	1 sur 4	Juin - Juillet 1960	moyen
	3 sur 9	Février - Mars 1961	très moyen
	0 sur 3	Septembre-octobre 1961	excellent
250	1 sur 3	Juin - Juillet 1960	moyen
	2 sur 3	Février 1961	
300	0 sur 3	Juin - Juillet 1960	moyen
400	1 sur 2	Septembre 1961	excellent
500	1 sur 3	Juin - Juillet 1960	moyen
	2 sur 3	Mars - Avril 1961	très moyen
	0 sur 3	Septembre 1961	excellent
800	2 sur 3	Septembre 1961	excellent
1000	3 sur 3	Mars - Avril 1961	très moyen
	1 sur 3	Septembre 1961	excellent
1200	1 sur 3	Septembre 1961	très moyen
1500	3 sur 3	Mars - Avril	très moyen
	1 sur 3	Octobre 1961	excellent
125 (par tête)	0 sur 11	Octobre 1961	excellent

maties (2.500.000 globules rouges 3 jours après le traitement).

Enfin, un des signes d'intoxication les plus constants est une diarrhée importante qui débute 4 heures après l'administration du toxique et qui se prolonge 4 à 5 jours suivant la dose absorbée.

Du point de vue anatomo-pathologique les principales lésions ont été observées dans le foie. Nous avons observé sur des poulets ayant reçu de 250 à 1.500 mg/kg de DED et morts d'intoxication 4 à 5 jours après le traitement, des lésions hépatiques importantes se traduisant par une hépatite nécrosante pluri-lobulaire. Le foie est de couleur feuille morte et très friable. Il est intéressant de remarquer que dans le test de toxicité effectué sur des poulets New-Hampshire, 20 poulets survivants sur 46 étaient porteurs de lésions hépatiques. Ces lésions sont caractérisées par des foyers plus ou moins bien circonscrits d'hépatite nécrosante intéressant plusieurs lobules.

2° Toxicité pour l'homme des viandes traitées.

Si d'une façon générale, les animaux ayant subi un traitement, ne sont pas, en principe, destinés à une consommation immédiate, il n'en est pas de même dans certains pays. Au Tchad par exemple, il est courant de voir abattre pour les consommer, des animaux présentant des signes de faiblesse ou de maladie, voire des signes d'intoxication à la suite d'un traitement.

D'autre part, les composés organiques de l'étain étant beaucoup plus toxiques pour les mammifères que pour les oiseaux, il paraît particulièrement important de ne pas négliger cet aspect de la toxicité du DED.

La DL 50 du DED est pour le rat, de 146 mg/kg (*). L'un de nous a d'ailleurs indiqué dès 1956, que ce composé était inutilisable comme anthelminthique chez les mammifères, la dose active provoquant déjà des signes d'intoxication.

La toxicité aiguë et chronique des composés dibutyl et tributylétain a été étudiée en détail par BARNES et STORNER (1958, 1959) et par BARNES et MAGGEE (1958).

Les sels de dibutylétain provoquent chez le rat des lésions caractéristiques des canaux biliaires et une dégénérescence fibreuse du pancréas. Une

dose unique de 20 mg/kg ou de 50 ppm de dichlorure d'étain dibutyle, donnée dans la nourriture pendant 6 mois, suffit pour faire apparaître ces lésions. La plus forte concentration inoffensive supportée par le rat est de 20 ppm. Dans ces conditions BARNES et STORNER pensent que si l'on applique le « 100 fold safety factor » les résidus de dibutylétain dans la nourriture ne doivent pas excéder 0.2 ppm.

La recherche des résidus de DED a été faite par le dosage de l'étain dans des organes de poulets traités.

Nous avons opéré de la manière suivante :

9 poulets New-Hampshire pesant 2.000 g \pm 100 g reçoivent une dose unique de 125 mg/kg ; cette dose, qui représente la dose thérapeutique standard est administrée en capsules après diète de 12 heures. Les poulets sont sacrifiés 3 jours, 6 jours et 9 jours après le traitement. La viande et les organes sont prélevés immédiatement et pesés. On procède ensuite à la destruction de la matière organique par la méthode sulfo-nitro-perchlorique. Nous avons détruit des quantités de matières organiques assez importantes de manière à ce que les résultats qui sont exprimés en mg d'étain par kg de tissus frais reflètent d'une manière aussi valable que possible la répartition du toxique. Ceci n'est pas toujours le cas lorsqu'on se contente d'opérer sur des parties aliquotes de 10 à 15 g. Dans ce but, le foie, les reins et le gésier sont détruits en entier, pour l'aile et la cuisse les quantités de matières organiques détruites sont comprises entre 50 et 60 g.

L'étain est séparé par distillation sous forme de bromure et dosé par la méthode spectrophotométrique au dithiol d'OVENSTON et KENYON (1955). Cette méthode permet de doser jusqu'à 5 μ g dans la prise d'essai avec une erreur relative qui n'excède pas 10 p. 100. Une technique à peu près identique a été décrite récemment par BURGER (1961).

Sur les muscles, les dosages de contrôles ont été effectués par la méthode polarographique de GODARD et ALEXANDER (1945).

Les résultats sont rapportés dans le tableau XI. Ces résultats montrent que même pour la dose thérapeutique, des quantités non négligeables de DED sont absorbées. Toutefois, ces quantités sont éliminées complètement au bout de 9 jours. En effet, dans le groupe sacrifié 9 jours après le traitement, on n'a pas trouvé de trace d'étain.

(*) G. GRAS, thèse Pharmacie 1956 : Communication personnelle du Docteur K. B. KERR.

Par conséquent, les poulets ayant subi un traitement par le DED peuvent être consommés sans danger 8 à 9 jours après le traitement.

Toutefois, lorsque le DED est administré mélangé à la nourriture les quantités résorbées dans l'intestin sont beaucoup plus importantes. C'est ainsi qu'après administration pendant 13 jours de nourriture contenant du DED dans les proportions de 0,10 p. 100, 0,05 p. 100 et 0,0375 p. 100, KERR (*) a trouvé des quantités relativement

N° des poulets	Etain en mg par kg de tissus frais, trois jours après le traitement				
	Foie	Reins	Gésier	Cuisse	Aile
1	5,8	3,2	0,8	0,3	0,6
2	2,4	1,6	2,1	0,4	0,2
3	2,8	2,2	1,2	0	0,3
Etain en mg par kg de tissus frais, six jours après le traitement					
1	0,8	0	0	0	0
2	0,6	0,3	0,2	0	-
3	1,1	0	0	0	0

importantes d'étain dans le foie. Les résultats sont rapportés dans le tableau n° XII.

De même, des dindons qui reçoivent du DED mélangé à la nourriture dans la proportion de 0,5 p. 100 pendant 4 semaines ont, dans le foie, après ce temps, des concentrations en étain de 15 mg/kg.

Concentration de DED dans la nourriture	N° des poules	Etain en mg/kg après 13 jours
Groupe n° 1 0,10 p. 100	5.561	11,8
	5.685	15,5
	5.609	18,7
Groupe n° 2 0,05 p. 100	5.654	7,67
	5.656	7,52
	5.624	5,75
	5.686	6,99
Groupe n° 3 0,0375 p. 100	5.615	5,94
	5.617	8,56
	5.622	5,71
	5.638	6,96

Il semble donc, que des précautions supplémentaires doivent être prises lorsque le DED est administré d'une manière continue dans la nourriture.

Enfin, il faut remarquer que la méthode qui consiste à doser l'étain et non le composé organique en bloc est imparfaite, car cette manière d'opérer n'indique pas sous quelle forme se trouve l'étain dans l'organisme.

Or, du point de vue toxicologique, seul le groupe dibutylétain est dangereux. Il sera donc très important de pouvoir préciser ce point. Plusieurs méthodes spécifiques de dosages ont déjà été publiées (ALDRIGE et CREMER 1957, CHAPMAN, DUCKWORTH et PRICE, 1959, BURGER 1960) il est probable que l'utilisation d'une de ces méthodes associée à une technique d'extraction et de séparation convenable, comme par exemple les méthodes chromatographiques récemment décrites (BARBIERI, 1958 ; WILLIAMS et PRICE, 1960, BRUGGEMAN 1959), permettra de préciser sous quelle forme le DED se trouve dans l'organisme du poulet.

VII. — CONCLUSIONS

Le Dilaurate d'étain dibutyle fait preuve d'une bonne activité anthelminthique sur les formes adultes de *Choanotaenia infundibulum*, *Raillietina tetragona*, *Raillietina echinobothrida*, *Raillietina cesticillus*, *Cotugnia digonopora*, *Hymenolepis carioca*. Les formes immatures de ces mêmes parasites sont beaucoup plus résistantes et 5 à 10 p. 100 d'entre elles persistent à la dose de 125 mg/kg qui est la plus couramment utilisée. L'élimination de *Davainea proglottina* et d'*Amoebotaenia sphenoides* paraît exiger des doses plus fortes. Pour la dose thérapeutique standard de 125 mg/kg, de petites quantités de DED sont résorbées par la muqueuse intestinale ; les plus fortes concentrations se trouvent dans le foie ; le produit est complètement éliminé 6 à 9 jours après le traitement.

Dans les conditions africaines, où il faut tenir compte de la cohabitation possible des formes adultes et des formes immatures de divers Cestodes à toutes les époques de l'année, il est conseillé d'administrer 125 mg par tête à des poulets dont le poids n'est guère supérieur à 1.100 g.

Le produit est donné soit en capsules de gélatine, soit mélangé à de la nourriture dans des proportions variables.

La diète de 20 heures avant et de 3 heures après le traitement est recommandée.

Malheureusement, si le DED est assez bien toléré par des animaux en excellent état, lorsqu'on a affaire à des poulets maigrès, anémiés et parasités ce qui constitue l'essentiel des lots soumis au traitement, à des doses voisines de la dose thérapeutique (150-200 mg/kg), des accidents mortels apparaissent : ils peuvent toucher

le quart des animaux en traitement. Les facteurs individuels semblent jouer le rôle important dans la sensibilité du poulet africain au DED.

C'est pourquoi, dans les pays tropicaux, cet anthelminthique doit être employé avec la plus extrême prudence.

Laboratoire de recherches vétérinaires
de Farcha - Fort-Lamy (Tchad)
(Service de parasitologie)

Faculté de pharmacie de Montpellier
(Service de pharmacie chimique).

SUMMARY

Studies on the anthelmintic activity and toxicity of the Dilaurate of tin dibutyle (DED) in poultry

This chemical is shown to be of good anthelmintic value on the adult forms of *Choanotaenia infundibulum*, *Raillietina tetragona*, *Raillietina echinobothrida*, *Raillietina cesticillus*, *Cotugnia digonopora*, *Hymenolepis carioca*. The immature forms of these species are much more resistant and up to 10 p. 100 persist at the usual dosage of 125 mg/kg. The elimination of *Davainea proglottina* and *Amoebotaenia sphenoides* requires heavier dosage. With the standard dose of 125 mg/kg of DED small quantities are absorbed by the intestinal mucosa ; the strongest concentrations being found in the liver but is completely eliminated 6 to 9 days after treatment.

Under African conditions where the presence of adult and immature forms of Cestodes may be found together at all seasons of the year, it is advisable to dose poultry up to 1 1/2 lb in weight with 125 mg. The product may be given in gelatine capsules or mixed with the food. Fasting for 20 hours before and 3 hours after treatment is recommended.

Unfortunately while DED is well tolerated by birds in good condition, treatment of birds which are emaciated, anaemic and parasited (which is usually the case) in doses around 150-200 mg/kg will result in death of up to 25 p. 100 of treated birds — Idiosyncrasy to the drug is an important factor in African poultry — In tropical countries at least the drug should be used with extreme prudence.

RESUMEN

Estudios respecto a la actividad antihelmintica y de la toxicidad del dilaurato de estaño dibutilo en el pollo

El Dilaurato de estaño Dibutilo ha demostrado poseer una buena actividad antihelmintica sobre las formas adultas de *Choanotaenia infundibulum*, *Raillietina tetragona*, *Raillietina echinobothrida*, *Raillietina cestillus*, *Cotugnia digonopora* y *Hymenolepis carioca*. Las formas inmaduras de estos mismos parásitos son mucho más resistentes y un 5 a un 10 por ciento de los mismos siguen persistiendo una vez aplicada una dosis de 125 mg/kg que es aquella que se utiliza más corrientemente. La eliminación de *Davainea proglottina* y de *Amoebotaenia sphenoides* parece requerir dosis mayores. Para la dosis terapéutica normal de 125 mg/kg, una pequeña proporción de DED es reabsorbida por la mucosa intestinal. Las mayores concentraciones se encuentran en el hígado. El producto queda completamente eliminado transcurridos 6 a 9 días después del tratamiento.

En las condiciones africanas, en las cuales cabe tener en cuenta la cohabitación posible de las formas adultas y de las formas inmaduras de diversos Cestodos en todas las épocas del año, se aconseja administrar 125 mg por cabeza a los pollos cuyo peso no sobrepase de 1.100 g.

El producto es dado en cápsulas de gelatina o bien mezclado con los alimentos, en proporciones variables.

Se recomienda hacer observar una dieta de 20 horas antes y 3 horas después del tratamiento.

Desdichadamente, si bien el DED es bastante bien tolerado por los animales en excelente estado de salud, cabe tener en cuenta que en el caso de pollos flacos, anemiados y muy contaminados por los parásitos, caso que se presenta en las partidas sometidas al tratamiento con bastante frecuencia, se tropieza con casos normales cuando se aplican dosis cercanas de la dosis terapéutica (150-200 mg/kg). Estos accidentes pueden alcanzar a la cuarta parte de los animales en tratamiento. Los factores individuales parecen desempeñar un papel importante en la sensibilidad del pollo africano tratado con DED.

Por estas razones, este antihelmíntico debe ser empleado con la mayor prudencia cuando se trata de los países tropicales.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ABDOU (A. H.). — *J. Egypt. Public Health. Ass.* **32** (3), 151-165.
- (2) ALDRIDGE (W. N.) et CREMER (J. E.). — *Analyst*, 1957, **82** (970) : 37-43.
- (3) BARBIERI (R.), BELLUCO (U.) et TAGLIAVINI (G.). — *Ann. Chim. Roma*, 1958, **48** : 940.
- (4) BARNES (J. M.) et MAGÉE (P. N.). — *J. Path. Bact.* 1958, **75** (2), 276-279.
- (5) BARNES (J. M.) et STORNER (H. B.). — *Brit. J. Industr. Méd. GB*, 1958 (1), 15-22.
- (6) BARNES (J. M.) et STORNER (H. B.). — 1959, *Pharmacol. rev.* **11**, 211-231.
- (7) BLOUNT (W. P.). — 1955, *vet. rec.* **67** (504), 1095.
- (8) BRUGGEMAN (J.). — *Testimonial of 2. 2*, 1959.
- (9) BURGER (K.). — *Z. Lebensm - Untersuch. U. Forsch.* 1961, **114** (1), 10-13.
- (10) BURGER (K.). — *Ztschr.f. Lebensmittel -Untersuchung und -Forschung*, 1961, **114** (1), 1-10.
- (11) CASTEL (P.), GRABER (M.), GRAS (G.) et CHHAY - HANCHENG. — 1960, *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, **13** (4), 281-296.
- (12) CASTEL (P.), GRABER (M.), GRAS (G.) et CHHAY - HANCHENG. — 1960, *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, **13** (1), 57-74.
- (13) CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.) et MEYNIER (D.). — *Acad. Sc.*, 1954, **239** (7), 556.
- (14) CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.) et MEYNIER (D.). — *Acad. Sc.* 1954, **239** (17), 1091.
- (15) CHAPMAN (A. H.), DUCKWORTH (M. W.) et PRICE (J. W.). — *British Plastics*, 1959, 296-299.
- (16) EDGAR (S. A.). — 1956, *Poult. Sci.* **35**, 64-73.
- (17) EDGAR (S. A.) et TEER (P. A.). — 1957, *Poult. Sci.* **36**, 329-334.
- (18) ENIGK (K.) et DUWEL (D.). — 1959, *Deutsche. Tierarz. Woch.*, **66** (1), 10-16.
- (19) GODARD (M. E.) et ALEXANDER (O. R.). — *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, 1946, **18**, 681-689.
- (20) GRAS (G.). — *Thèse Pharm. Montpellier*, juillet 1956.
- (21) GUILHON (J.) et GRABER (M.). — *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.* 1960, **13** (4), 297-304.
- (22) GUILHON (J.) et GRABER (M.). — *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1961, **14** (1), 57-65.
- (23) GUILHON (J.) et GRABER (M.). — *Bull. Acad. vét.*, 1961, **34** (6), 241-243.
- (24) GUILHON (J.) et GRABER (M.). — *Bull. Acad. vét.*, 1961, **34** (5), 187-192.
- (25) GUTHRIE (J. E.) et HARWOOD (P. D.). — 1950, *Amer. J. vét. Res.* **1** (1), 108-116.
- (26) GUTHRIE (J. E.), POWICK (W. C.) et BLANDELL (D.). — *North. Amer. vet.* 1941, **22**, 22-24.
- (27) KERR (K. B.). — 1952, *Poult. Sci.* **31**, 236-238.
- (28) KERR (K. B.) et WALDE (A. W.). — 1951, *J. Parasit.* **37** (5), Suppl. **2**, 27-28.
- (29) KERR (K. B.) et WALDE (A. W.). — 1956, *Exp. Parasit.* **5**, 560-570.

- (30) KOCHESKOV (K. A.). — *Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch.*, 1928, **61**, (8), 1659-1663.
- (31) MEYNIER (D.). — *Thèse doct. Sciences*, Toulouse, 1956.
- (32) MEYNIER (D.). — *Acad. Sc.*, 1957, **245** (25), 2428-2430.
- 33) OVENSTONE (T. C. J.) et KENYON (C.). — *Analyst*, 1955, **80**, 566-567.
- (34) REID (W. M.) et NUGARA (D.). — 1959, *J. Parasit.* 45, suppl., 45.
- (35) SMITH (H. W.). — 1952, *Plastics*, **17**, 264.
- (36) TURK (R. D.). — 1958, *J. Amer. vet. Med. Ass.* **132**, 13-15.
- (37) WILLIAMS (D. J.), et PRICE (J. W.). — *Analyst*, 1960, **85** (1.013), 579-582.
- (38) WHITTEN (L. K.). — 1956, *vet. Rev. Ann.* **2** (1), 18.