

Etude du pouvoir anthelminthique du Tetramisole (16. 535 R. P.) sur divers helminthes du zébu de la République du Tchad *

par M. GRABER

Institut d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux
Laboratoire Farcha-Fort-Lamy - République du Tchad
Rhône-Poulenc, 22 avenue Montaigne, Paris

RÉSUMÉ

L'auteur, après avoir effectué des essais thérapeutiques sur 107 zébus, jeunes et adultes, originaires des régions Ouest de la République du Tchad estime que la dose de 5 mg/kg de Tetramisole administrée sans diète par la voie buccale ou par la voie sous-cutanée suffit à détruire dans la proportion de 90-95 p. 100 les associations à base de *Bosicola radiatum*, *Bunostomum phlebotomum*, *Haemoncus contortus*, *Cooperia pectinata* et *Cooperia punctata* adultes mûrs ou immatures.

Les formes L₄ de *Bosicola radiatum* enkystées dans la muqueuse intestinale résistent à tout traitement. Quelques formes larvaires de *Cooperia* persistent également.

Le médicament est relativement peu toxique pour le zébu, puisque le coefficient chimiothérapeutique va de 8-10 (voie sous-cutanée) à 15 (voie buccale). A la dose thérapeutique, bien supportée, l'amélioration de l'état général est très rapide et, au bout de sept semaines, dans de très mauvaises conditions alimentaires, le gain de poids est de + 17,6 p. 100 (témoins : + 12,9 p. 100). Le 16.535 R. P. présente donc un intérêt économique indéniable.

INTRODUCTION

Depuis longtemps déjà, Chimistes et Biologistes, dans la lutte contre les Nématodes du gros bétail, ont cherché à mettre au point un médicament parfait. Un grand nombre d'anthelminthiques ont été successivement essayés avec des fortunes diverses.

Dans cet ordre d'idées, le Laboratoire de Farcha a expérimenté, au cours de ces dix dernières années, plusieurs dizaines de corps,

en ne perdant pas de vue que, dans des pays tropicaux secs à élevage nomade ou semi-nomade comme le Tchad, un bon traitement doit obéir aux impératifs suivants :

— L'existence au départ d'un troupeau fortement anémié le rend plus sensible au médicament qui devra alors être dépourvu de toute toxicité.

— La présence de Nématodes associés milite en faveur de l'emploi d'un anthelminthique polyvalent à très large spectre d'activité, tant sur les formes adultes que sur les formes immatures.

(*) Remis pour publication le 28-4-1966.

— La diète préalable est à proscrire : les troupeaux seront traités immédiatement là où ils se trouvent.

— L'administration du médicament devra être effectuée par un personnel non spécialisé, le plus souvent par le propriétaire du troupeau lui-même.

— Le coût de l'opération devra être faible et l'accroissement du rendement du troupeau après traitement démontré.

Le dernier anthelminthique en date, le Thiabendazole, s'il n'obéit pas entièrement à toutes ces règles, constitue un progrès très net par rapport à ce qu'il était possible de recommander auparavant (GRABER, 1965).

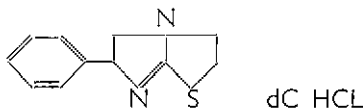
Tout récemment, THIENPONT et Coll. (1966) ont signalé que le di (tetrahydro-2, 3, 5, 6, Phenyl-6 imidazo (2-1) b thiazole, Chlorhydrate ou Tétramisole (nom générique) ou 16.535 R. P. pouvait être considéré comme un anthelminthique de très grande valeur, ce qui, chez le mouton, a déjà été confirmé par WALLEY (1966) et GRABER (1966).

Le but du présent travail (*) est de donner un aperçu général de la valeur antiparasitaire et économique du médicament à l'égard des Nématodes bovins les plus fréquents en Afrique centrale.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. — L'Anthelminthique

Le Tétramisole, $C_{11}H_{12}N_2S \text{ HCL}$, a comme formule :



Il se présente sous l'aspect d'une poudre sans odeur, blanche, amorphe et de saveur aigre-douce. Le poids moléculaire est de 240,753 et le point de fusion est atteint à 260 °C. La poudre — jusqu'à plus ample informé — paraît stable dans des conditions tropicales sévères (+ 25 °C à + 37 °C pendant plus d'un an). Le Chlorhydrate titre 84,85 p. 100 de produit actif de base.

(*) Réalisé à la demande de la société Rhône-Poulenc.

Il est soluble dans l'eau (1 g dans 4 ml) et l'éthanol (1 g dans 70 ml). Mis au point par Janssen Pharmaceutica (*), le médicament est encore connu sous les noms de Ripercol (Belgique) et de Nilwerm (**), et de Memicine (***) .

Il va être incessamment commercialisé en France.

B. — LES ANIMAUX D'EXPÉRIENCE

107 animaux originaires du Chari-Baguirmi et du Kanem (Ouest-Tchad) et pesant de 50 à 300 kilogrammes ont été utilisés de la façon suivante :

Essais thérapeutiques proprement dits : 57.

Essais de toxicité : 20.

Témoins : 20.

Essais sur le terrain : 10.

Ils comprenaient :

28 vaches âgées.

79 bouvillons de 5 à 18 mois.

La plupart d'entre eux hébergeaient à l'état naturel un grand nombre d'Helminthes (95 p. 100) (voir tableau).

Ces Helminthes étaient associés, dans 85 p. 100 des cas, par 2, 3 ou même 5 espèces différentes. Aussi, l'état des animaux était-il des plus médiocres chez les bouvillons les plus jeunes et chez les vaches les plus âgées.

Les essais ont été menés en six étapes de janvier 1965 à avril 1966 (janvier, mai, juin, novembre-décembre 1965 ; mars-avril 1966), ce qui a permis de suivre le comportement des animaux aux époques favorables (d'août à février) et aux époques défavorables (de mars à juillet).

La saison des pluies 1965 ayant été, au Tchad, particulièrement déficitaire, la repousse des pâturages a été faible, d'où un certain manque de fourrage à partir de février 1966 avec comme conséquence amaigrissement général des effectifs. Les essais de toxicité effectués en avril 1966 sur des bouvillons profondément amaigris donnent des indications précises sur la résistance des animaux au Tétramisole administré à fortes doses.

(*) Beerse-Belgique.

(**) Imperial Chemical Industries limited.

(***) Spécia et Roger Bellon.

Espèces parasites	Animaux traités (64)	Animaux témoins (20)	Total (84 animaux)
<i>Dicrocoelium hospes</i>	—	1	1
<i>Fasciola gigantica</i>	19	4	23
<i>Paramphistomum microbothrium</i>	14	8	22
<i>Cotylophoron cotylophorum</i>	—	4	4
<i>Carueryius papillatus</i>	3	3	6
<i>Schistosoma bovis</i>	40	7	47
<i>Moniezia expansa</i>	—	1	1
<i>Moniezia benedeni</i>	1	2	3
<i>Thysaniezia ovilla</i>	2	1	3
<i>Cysticercus bovis</i>	8	1	9
<i>Echinococcus polymorphus</i>	1	—	1
<i>Strongyloides papillosus</i>	6	—	6
<i>Bosicola radiatum</i>	35	13	48
Nœdules d' <i>Oesophagostomes</i>	6	2	8
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	16	12	28
<i>Cooperia punctata</i>	35	15	50
<i>Cooperia pectinata</i>	—	—	—
<i>Haemoncus contortus</i>	15	8	23
<i>Parafilaria bovicola</i>	—	1	1
<i>Artionema labiato-papillosa</i>	25	8	33
<i>Onchocerca gutturosa</i>	29	5	34
<i>Onchocerca armillata</i>	27	3	30
<i>Buckleyuris globulosa</i>	5	4	9

C. — MÉTHODE

Elle est rigoureusement calquée sur celle qui a été décrite dans un précédent article (GRABER, 1966). Elle met l'accent sur l'importance qu'il y a, dans ce genre d'essais, à travailler sur autopsies avec un grand nombre de témoins, les examens coproscopiques et les cultures d'œufs ne servant qu'à orienter l'expérience.

1. Avant traitement.

Chaque animal est mis en observation durant 48 heures et divers examens (coproscopiques et hématologiques) sont pratiqués dans le but de situer l'importance exacte du parasitisme. Parallèlement, des cultures d'œufs permettent de savoir à quels Nématodes on a affaire.

En fonction des renseignements ainsi obtenus, les lots sont constitués : ils comprennent un tiers d'animaux très parasités, un tiers d'animaux moyennement parasités et un tiers d'animaux faiblement parasités.

2. Traitement.

La totalité des essais a été effectuée sans préparation, c'est-à-dire sans diète préalable. Les animaux ont été marqués et placés dans des stalles individuelles cimentées.

L'antheiminthique a été administré de deux manières :

— par la voie buccale « à la bouteille »,

— par la voie sous-cutanée. Le 16.535 R. P. est alors dissous dans de l'eau distillée stérile. Il existe divers types de solution (5 p. 100 ; 9 p. 100 ; 10 p. 100). C'est cette dernière qui a été employée. A 30 °C, il faut environ une demi-heure pour que les derniers cristaux disparaissent. La solution, sans dépôt, est alors injectée derrière l'épaule avec les précautions habituelles (asepsie) : dans ces conditions, il ne se produit, au point d'inoculation ni inflammation, ni nécrose au bout de 15-18 jours, alors que certains auteurs en font état (WALLEY, 1966).

Il est bien entendu que les doses administrées sont calculées en produit de base pur, ce qui nécessite une correction, puisque l'antheiminthique est sous forme de Chlorhydrate (1 g de produit pur représente 1,176 5 g de Chlorhydrate).

3. Après traitement.

Sur chaque animal, il a été procédé pendant 8 à 10 jours :

a) au ramassage des crottes trois fois par jour. Elles ont été broyées dans un mince filet d'eau et soigneusement examinées, de manière à

faire apparaître les Helminthes — Cestodes et Nématodes — évacués. Ceux-ci ont été comptés, pesés et déterminés,

b) à des examens coproscopiques journaliers par la méthode de sédimentation de Brumpt, la plus simple à mettre en œuvre dans ce pays. La comparaison entre la moyenne du nombre d'œufs au gramme avant traitement, après traitement et le jour de l'autopsie permet d'avoir un premier aperçu de l'efficacité du médicament,

c) à des cultures d'œufs en boîtes de Pétri sur papier buvard. Arbitrairement, on évalue chaque jour le nombre de larves L_3 rencontrées dans une goutte de suspension aqueuse provenant des boîtes de Pétri. Pour chaque lot, la comparaison entre la moyenne du nombre de larves avant et après le traitement complète en général les éléments d'appréciation fournis par l'examen coproscopique. Pour certains Nématodes digérés dans l'intestin à la suite du traitement au Tétramisole, la méthode est absolument indispensable (*Strongyloides* et *Cooperia*).

4. Autopsie.

Passé le délai de 10 jours, les animaux sont sacrifiés. Les Helminthes demeurés en place sont récoltés ce qui ne pose pas de problème pour les grands Cestodes, *Bosicola radiatum*, *Bunostomum phlebotomum*, *Haemoncus contortus* et *Buckleyuris globulosa*.

Lorsqu'il s'agit de petits Nématodes (*Strongyloides* et *Cooperia*), il importe de gratter la muqueuse duodénale sur une longueur de 30 à 50 cm. L'examen au microscope du produit de raclage placé entre lame et lamelle confirme ou non la présence des Nématodes en cause.

Pour les formes larvaires L_4 intranodulaires de *Bosicola radiatum*, chaque nodule cœcal est ouvert et le contenu, écrasé entre lame et lamelle, est regardé au microscope.

RÉSULTATS

A. — LES TÉMOINS (Tableau I)

B. — ACTION SUR LES TRÉMATODES

Aux doses employées, que ce soit par la voie buccale ou par la voie sous-cutanée, le 16.535 R.P. est dépourvu de toute activité à l'égard de

Fasciola gigantica des canaux biliaires, de *Paramphistomum microbothrium* et de *Caromyerius papillatus* de la panse, de *Schistosoma bovis* des veines hépatiques et mésentériques (Tableau II).

C. — ACTION SUR LES CESTODES

(Tableau III)

Là encore, le Tétramisole est, à 5 mg/kg, totalement inactif sur les *Anoplocephalidae* de l'intestin (*Moniezia benedeni* et *Thysaniezia ovilla*) et sur *Cysticercus bovis* qui, après traitement, s'évagine parfaitement dans la bile portée à la température de l'étuve (+ 39 °C).

D. — ACTION SUR LES NÉMATODES

1° Sur les formes adultes mûres ou immatures.

Tableau N° IV : examens coproscopiques.

Tableau N° V : *Strongyloides papillosus*.

Tableau N° VI : *Bunostomum phlebotomum*.

Tableau N° VII : *Bosicola radiatum* adultes mûrs.

Tableau N° VIII : *Bosicola radiatum* adultes immatures.

Tableau N° IX : *Cooperia punctata* et *Cooperia pectinata*.

Tableau N° X : *Haemoncus contortus*.

Tableau N° XI : *Filariidae*.

2° Sur les formes intranodulaires L_4 de *Bosicola radiatum* (Tableau N° XII).

3° Sur les formes larvaires immatures de *Cooperia punctata* et de *Cooperia pectinata*.

La dose de 5 mg/kg par la voie buccale laisse subsister un petit nombre de formes larvaires de *Cooperia punctata* et de *Cooperia pectinata* (5 à 10 par animal). Il ne reste plus aucun parasite lorsque le médicament est administré par la voie sous-cutanée. Dans les deux cas, les animaux avaient été placés sur des parcours riches en larves de *Cooperia* et traités 25 jours plus tard.

4° Discussion.

a) Le Tétramisole est dépourvu de toute activité à l'égard d'*Artionema labiato-papilloso* du péritoine, d'*Onchocerca gutturosa* du ligament cervical et d'*Onchocerca armillata* de l'aorte.

TABLEAU N°I
Les témoins

Espèces en causes	Janvier 65 (3+)	Mai 65 (2)	Juin 65 (4)	Novembre Décembre 1965 (5)	Mars Avril 1966 (6)
Dicrocoelium hospes	-	-	-	-	2
Fasciola gigantica	-	-	23	8	9
P. microbothrium	-	-	1,1 ⁺⁺	14	1,6
Cotylophoron cotylophorum	-	-	-	-	1,5
Carmerius papillatus	-	-	-	1	1
Schistosoma bovis	-	7 ⁺⁺⁺	31	7	12
Moniezia expansa	1 ⁺⁺	-	-	-	-
Moniezia benedeni	0,5	-	-	-	43
Thysaniezia ovilla	-	-	-	160	-
Cysticercus bovis	-	-	5	-	-
Bosicola radiatum adultes mûrs	7 ⁺⁺⁺	3	19	11	7
Bosicola radiatum immatures	-	-	-	3	25
Oesophagostomes larvaires	1	-	-	2	-
Bunostomum phlebotomum	1	-	3	34	30
Cooperia punctata	39	2	-	9	118
Cooperia pectinata	166	30	3	19	50
Haemoncus contortus	40	10	104	24	15
Parafilaria bovicola	-	-	-	-	2
Artionema labiato-papillosa	1	1	2	2	22
Onchocerca gutturosa	-	+	+	+	-
Onchocerca armillata	+	+	-	-	+
Buckleyuris globulosa	1	-	-	-	3

+ Nombre d'animaux utilisés

++ Cestodes et Paramphistomes : poids moyen de parasites (en g.)

+++ Nématodes, Schistosomes, Fasciola et Dicrocoelium : moyenne du nombre de parasites.

TABLEAU N°II
Trématodes - Nombre d'animaux déparasités après traitement au Tétramisole

Doses mg/kg	F. gigantica	P. microbothrium	C. papillatus	S. bovis
Voie buccale				
5	0 sur 4	0 sur 9	0 sur 2	0 sur 16
10	-	-	0 sur 1	0 sur 2
20	0 sur 1	0 sur 1	-	0 sur 3
40	-	0 sur 1	-	0 sur 1
Voie sous-cutanée				
5	0 sur 10	0 sur 1	-	0 sur 14
8	0 sur 1	0 sur 1	-	0 sur 1
10	0 sur 3	0 sur 1	-	0 sur 3

TABLEAU N°III

Cestodes - Nombre d'animaux déparasités après traitement au Tétramisole.

Doses mg/kg	M. benedeni	T. ovilla	C. bovis	E. polymorphus
Voie buccale				
5	-	-	0 sur 6	0 sur 1
Voie sous-cutanée				
5	0 sur 1	0 sur 2	0 sur 2	-

TABLEAU N°IV

Moyenne du nombre d'oeufs au gramme de matière fécale.

Doses mg/kg	Avant traitement		Après traitement		dernier jour*	
	Strongles**	Strongyloïdes	Strongles	Strongyloïdes	Strongles	Strongyloïdes
Voie buccale						
5	41	-	0	-	0	-
10	26	-	0	-	0	-
20	28	-	0	-	0	-
Voie sous-cutanée						
5	38	-	1	-		-
8	315	-	52	-	0	-

* = 10 jours après la fin du traitement.

** = Haemoncus, Buncostomes, Oesophagostomes, Cooperia.

TABLEAU N°V

Action du Tétramisole sur Strongyloïdes papillosus adultes mârs

Doses mg/kg	Nombre d'animaux parasités	Culture d'oeufs Nombre total de larves L3*		Autopsie	Epoque des traitements
		Avant traitement	Après traitement	Nombre d'animaux encore parasités	
Voie buccale.					
5	4	43	0	0	Novembre Décembre 1965
Voie sous-cutanée.					
5	2	10	0	0	Novembre Décembre 1965

* = dans une goutte de suspension aqueuse provenant des boîtes de Petri ayant servi aux coprocultures.

TABLEAU N°VI

Action du Tétramisole sur Bunostomum phlebotomum adultes mârs et immatures

Doses mg/kg	Nombre d'animaux parasités	Nombre de Nématodes expulsés	Présence (+) ou absence (-) de parasites à l'autopsie	Nombre d'animaux totalement déparasités Efficacité	Epoque des traitements
Voie buccale.					
5	4	65	-	4 sur 4	Décembre 1965
10	3	11	-	3 sur 3	Janvier et Mai 1965
20	1	6	-	1 sur 1	Janvier 1965
40	1	2	-	1 sur 1	Janvier 1965
Voie sous-cutanée.					
5	3	3	-	3 sur 3	Novembre Décembre 1965
10	1	1	-	1 sur 1	Juin 1965

TABLEAU N°VII
Action du Tétramisole sur *Bosicala radiatum* adultes mârs.

Doses mg/kg	Nombre d'animaux parasités	Nombre d'œsophagostomes expulsés	Présence (+) ou absence (-) de parasites à l'autopsie	Nombre d'animaux totalement déparasités	Efficacité	Epoque des traitements
Voie buccale.						
5	11	220	-	11 sur 11	100 p.100	Mai 1965 Novembre Décembre 1965 Mars 1966
10	2	31	-	2 sur 2		Mai 1965
20	1	28	-	1 sur 1		Janvier 1965
40	2	47	-	2 sur 2		Janvier 1965
Voie sous-cutanée.						
5	5	49	-	5 sur 5	100 "	Mai-Juin 1965 Décembre 1965
8	1	20	-	1 sur 1		Juin 1965
10	4	6	-	4 sur 4	100 "	Juin 1965

TABLEAU N° VIII
Action du Tétramisole sur les formes adultes immatures de *Bosicala radiatum*

Doses mg/kg	Nombre d'animaux parasités	Nombre d'œsophagostomes expulsés	Présence (+) ou absence (-) de parasites à l'autopsie	Nombre d'animaux totalement déparasités	Efficacité	Epoque des traitements
Voie buccale.						
10	2	27	-	2 sur 2		Janvier 1965
40	1	1	-	1 sur 1		Janvier 1965
Voie sous-cutanée.						
5	3	14	-	3 sur 3		Mai 1965

TABLEAU N°IX
Action du Tétramisole sur *Cooperia punctata* et sur *Cooperia pectinata* adultes mârs.

Doses mg/kg	Nombre d'animaux parasités	Culture d'œufs Nombre total de larves L3*		Autopsie	Efficacité	Epoque des traitements
		Avant traitement	Après traitement	Nombre d'animaux encore parasités		
Voie buccale.						
5	11	21*	0	1 sur 11	90-95p.100	(Mai 1965 Novembre- Décembre 1965 Février 1965)
10	4	16	0	4 sur 4	100 "	Mai 1965
20	3	67	0	3 sur 3	100 "	Janvier 1965
40	3	98	0	3 sur 3	100 "	Janvier 1965
Voie sous-cutanée.						
5	10	37	0	10 sur 10	100 "	Novembre Décembre 1965
8	1	5	0	1 sur 1		Juin 1965
10	2	2	0	2 sur 2		Juin 1965

* = dans une goutte de suspension aqueuse provenant des boîtes de Pétri ayant servi aux coprocultures.

TABLEAU N°X
Action du Tétramisole sur *Haemoncus contortus* adultes mûrs et immatures.

Doses mg/kg	Culture d'oeufs Nombres de Larves L ₂ *		Nombre d' <i>Haemoncus</i> expulsés	Présence (+) ou absence (-) de parasites à l'autopsie	Nombre d'animaux totalement déparasités	Efficacité	Epoque des traitements
	Avant traitement	Après traitement					
Voie buccale.							
5	11	0	1	-	3 sur 3	100p.100	Mai-Juin 1965
10	2	0	1	-	1 sur 1	"	Décembre 1965
20	40	0	1	-	1 sur 1	"	Mai 1965
40	38	0	1	-	1 sur 1	"	Janvier 1965
Voie sous-cutanée.							
5	38	0	84	-	6 sur 6	100p.100	Novembre- Décembre 1965
8	5	0	-	-	1 sur 1	"	Mars 1966
10	-	-	50	-	1 sur 1	"	Juin 1965

* = dans une goutte de suspension aqueuse provenant des boîtes de Pétri ayant servi aux coprocultures.

TABLEAU N°XI

Action du Tétramisole sur divers filariidae du zébu. Nombre d'animaux déparasités après traitement.

Doses (mg/kg)	<i>A. Labiato-papillosa</i>	<i>O. gutturosa</i> *	<i>O. armillata</i> *
Voie buccale.			
5	0 sur 12	0 sur 8	0 sur 9
10	0 sur 1	-	0 sur 1
20	-	0 sur 1	0 sur 1
40	-	0 sur 1	0 sur 2
Voie sous-cutanée.			
5	0 sur 5	0 sur 14	0 sur 9
8	0 sur 1	0 sur 1	0 sur 1
10	0 sur 2	0 sur 4	0 sur 3

* = Les *Onchocercus* sont soigneusement retirés des tissus où ils se trouvent et mis dans du sérum physiologique tiède, de façon à savoir s'ils sont encore en vie ou non. Un examen ultérieur au microscope, après éclaircissement, donne des indications sur la dégénérescence éventuelle des parasites.

TABLEAU N°XII
Action du Tétramisole sur les formes L₄ intranodulaires.

Doses (mg/kg)	Nombre d'animaux parasités	Nombre total de nodules caecaux	Nombre de L ₄ encore vivantes à l'autopsie	Epoque des traitements
Voie buccale.				
5	2	8	3	Novembre-Décembre 1965 Mai 1965 Janvier 1965
10	1	1	1	
40	3	3	1	
Voie sous-cutanée.				
5	2	5	2	Décembre 1965

b) D'une façon générale, sur des lots d'animaux faiblement ou moyennement infestés, le médicament entraîne, 10 jours après le traitement, la disparition de la quasi-totalité des œufs de Nématodes intestinaux.

c) A 5 mg/kg, que ce soit par la voie buccale ou par la voie sous-cutanée, le 16.535 R. P. assure l'élimination à 100 p. 100 de *Bunostomum phlebotomum*, *Bosicola radiatum* et *Haemoncus contortus* adultes, mûrs et immatures. L'effet sur *Cooperia pectinata* et *Cooperia punctata* est moins complet (90-95 p. 100) environ.

d) Pour *Bluckleyuris globulosa*, les renseignements recueillis, trop fragmentaires, ne permettent pas de tirer des conclusions définitives. Comme chez le mouton, l'action serait plutôt irrégulière.

e) *Strongyloides papillosus*, contrairement à ce qui se passe chez le mouton (GRABER, 1966), serait déjà détruit vers 5 mg/kg. Les essais n'ont porté que sur des infestations très réduites : ils devront donc être confirmés.

f) Les formes intranodulaires L_4 de *Bosicola radiatum* ne sont que peu touchées par l'anthelminthique et la plupart d'entre elles demeurent vivantes dans les nodules cœcaux.

g) Quant aux formes larvaires immatures de *Cooperia pectinata* et de *Cooperia punctata*, un certain nombre d'entre elles persistent à 5 mg/kg par la voie buccale.

A titre de comparaison, le Tableau N° XIII donne, chez les jeunes zébus du Tchad et de R. C. A., les pourcentages de réduction obtenus après traitement au Thiabendazole (GRABER, 1965) et au Tétramisole :

Le Tétramisole semble supérieur au Thiabendazole lorsque l'on est en présence d'infestation par *Bosicola radiatum* et *Bunostomum phlebotomum* adultes mûrs ou immatures. Il est un peu moins actif sur *Cooperia pectinata* et sur *Cooperia punctata*. La valeur des deux médicaments est à peu de chose près équivalente quand il s'agit d'*Haemoncus contortus* ou de formes larvaires L_4 intranodulaires de *Bosicola radiatum*.

Dans la lutte contre les Nématodes sévissant en milieu tropical, la dose de 5 mg/kg, quelle que soit la voie d'introduction, paraît devoir être recommandée, car elle est capable à 90-95 p. 100

de chasser les principaux Nématodes entrant dans la composition des associations parasitaires, si nombreuses au Tchad et en R. C. A. Par contre, si l'on désire absolument supprimer tous les parasites, il faut alors utiliser la dose de 8-10 mg/kg.

ACTIVITÉS DU MÉDICAMENT

Comme chez le mouton (GRABER, 1966), l'évacuation des parasites débute aussitôt après la fin du traitement. Dans 93 p. 100 des cas, elle est terminée au bout de 24 heures.

Au-delà de 48 heures, les *Bosicola*, *Bunostomum* et *Haemoncus* adultes ont été tous rejetés à l'extérieur et les possibilités d'infestation d'un pâturage neuf par les larves L_3 de ces Nématodes sont pratiquement nulles.

CONSÉQUENCES DU TRAITEMENT SUR LA SANTÉ DE L'ANIMAL

A. — CONSÉQUENCE VISIBLE

A la dose de 5 mg/kg, le médicament est très bien supporté et ne cause pas de perturbations sensibles sur le comportement de l'animal. L'appétit croît rapidement et le foin tend à être consommé en plus grande quantité par les animaux traités que par les témoins.

B. — NUMÉRATIONS GLOBULAIRES FORMULES LEUCOCYTAIRES

Le traitement au Tétramisole ne détermine pas de modifications appréciables du nombre d'hématies qui, au bout de 5 jours, a tendance, soit à demeurer stable, soit à augmenter progressivement (2/3 des cas).

Les leucocytes varient dans d'étroites limites.

C. — PROTÉINES DU SANG

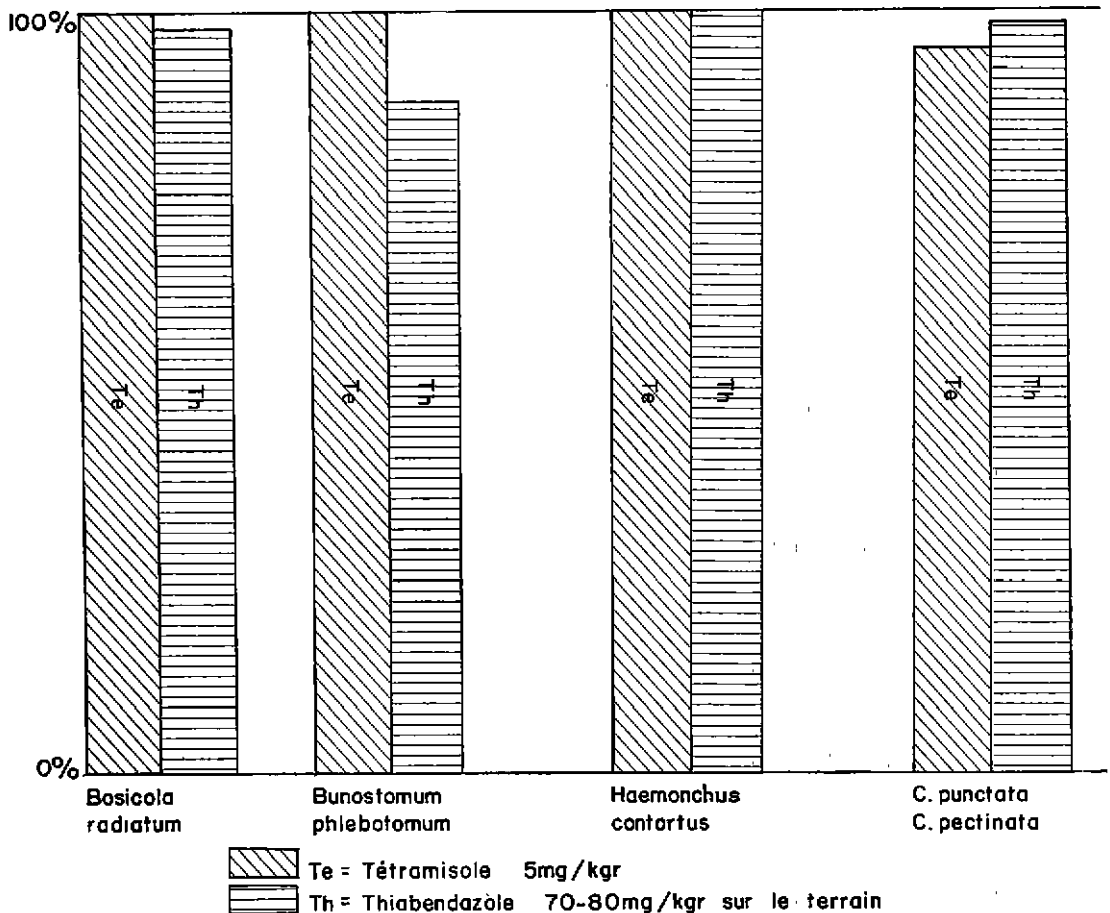
Les recherches (*) ont porté sur cinq animaux ayant reçu 5 mg/kg par la bouche en décem-

(*) En collaboration avec M. QUEVAL et Mme BRUNET.

TABLEAU N°XIII
 Comparaison du pouvoir anthelminthique du Thiabendazole et du Tétramisole
 (Nématodes adultes mâles et immatures)

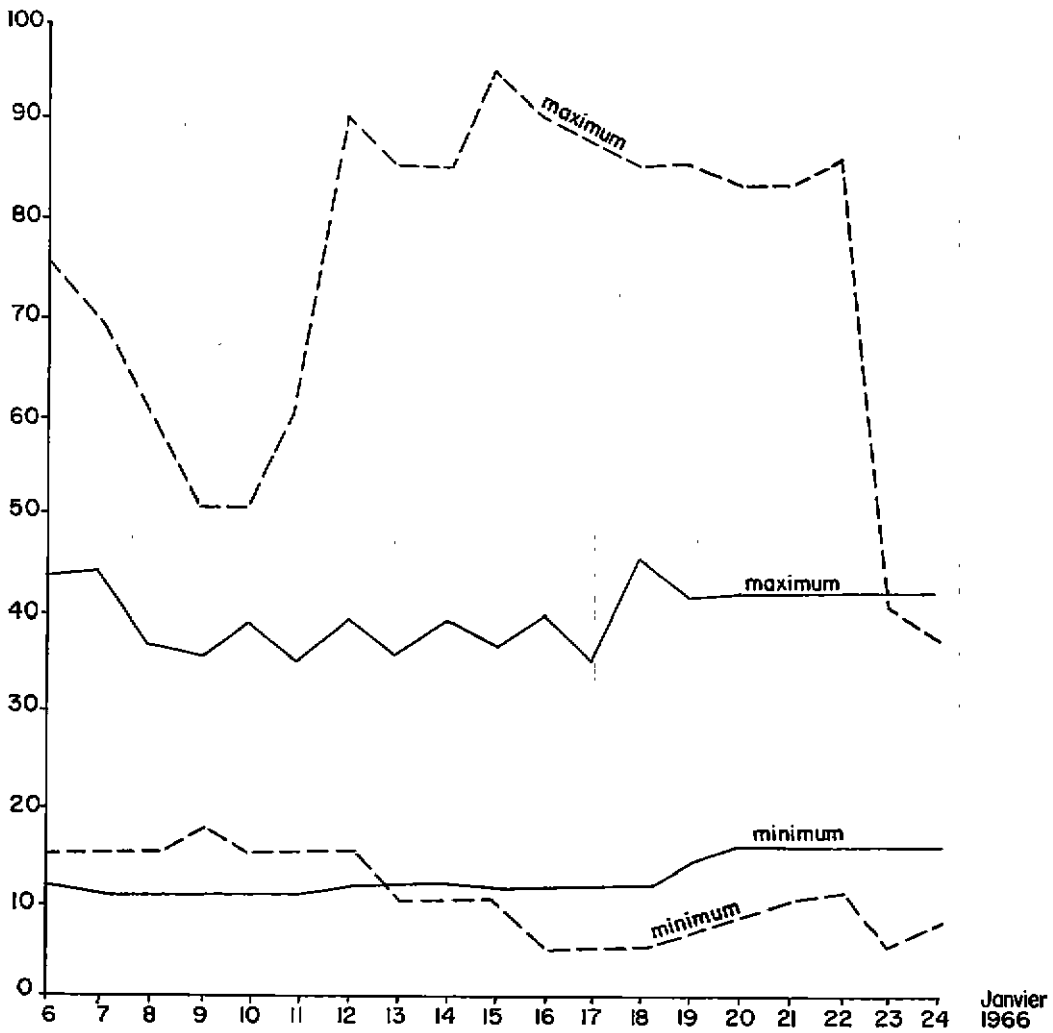
Espèces en cause	Thiabendazole 70-80 mg/kg	Tétramisole (5 mg/kg)
<i>Bosicola radiatum</i>	84 à 97,3 p. 100	100 p. 100
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	44 à 88 "	100 "
<i>Cooperia pectinata</i>	90 à 98,2 "	90 à 95 "
<i>Cooperia punctata</i>		
<i>Haemonchus contortus</i>	93,4 à 100 "	100 "
<i>Buckleyuris globulosa</i>	10 à 30 "	10 à 50 "(?)

GRAPHIQUE n°I : Comparaison entre le pourcentage d'efficacité du Tétramisole et du Thiabendazole sur divers Nématodes gastro-intestinaux du zébu



GRAPHIQUE n°II
RELEVES CLIMATIQUES

— températures en O° C
- - - degré hygrométrique



bre 1965 (Tableau N° XIV). Les variations subies par les Protéines du sang, dans ce lot composé d'animaux très parasités et très anémiés, sont de faible ampleur et peu significatives. Les Protéines totales diminuent de moins de 1 p. 100 au profit des albumines et le rapport Albumine/Globuline passe alors de 0,40 à 0,42.

VALEUR ÉCONOMIQUE DU MÉDICAMENT

Elle se mesure aux gains de poids évalués à la bascule.

1° En étable sur une période de six jours.

L'essai a porté sur 22 animaux, jeunes et âgés, traités à 5 mg/kg. Ils ont été nourris de foin à base de *Brachiaria*, d'*Echinochloa* et de *Panicum* et entretenus dans des stalles cimentées.

Le gain de poids est comparable dans les deux cas.

2° Sur le terrain.

Cinq jeunes taurillons diversement parasités par *Cooperia*, *Bosicola*, *Bunostomum* et *Haemoncus* ont été remis, après traitement au Tétramisole par la voie buccale (5 mg/kg), sur un pâturage de saison sèche maigre, clairsemé et de mauvaise qualité (herbes grossières sans chaumes de mil). Cinq autres bouvillons ont servi de témoins.

TABLEAU N°XIV
Tétramisole 5 mg/kg - Protéines du sang.

Bouvillons n°	1	2	1747	976	2981	2997	Moyenne
Protéines totales							
Avant traitement	73,50	73,50	79,38	76,44	73,50	69,82	74,34
Après traitement*	73,50	69,82	73,50	79,38	76,44	69,82	73,74 - 0,9 p.100
Globulines							
Avant traitement	21,31	22,20	22,20	20,67	21,31	21,43	21,52
Après traitement	22,20	20,66	21,43	22,20	22,20	22,96	21,94 + 1,90 "
Albumines							
Avant traitement	52,19	51,30	57,18	55,77	52,19	48,39	52,83
Après traitement	51,30	49,16	52,07	57,18	54,24	46,86	51,80 - 2 "

* 8 jours après l'administration du Tétramisole.

TABLEAU N°XV
Augmentation de poids en étable

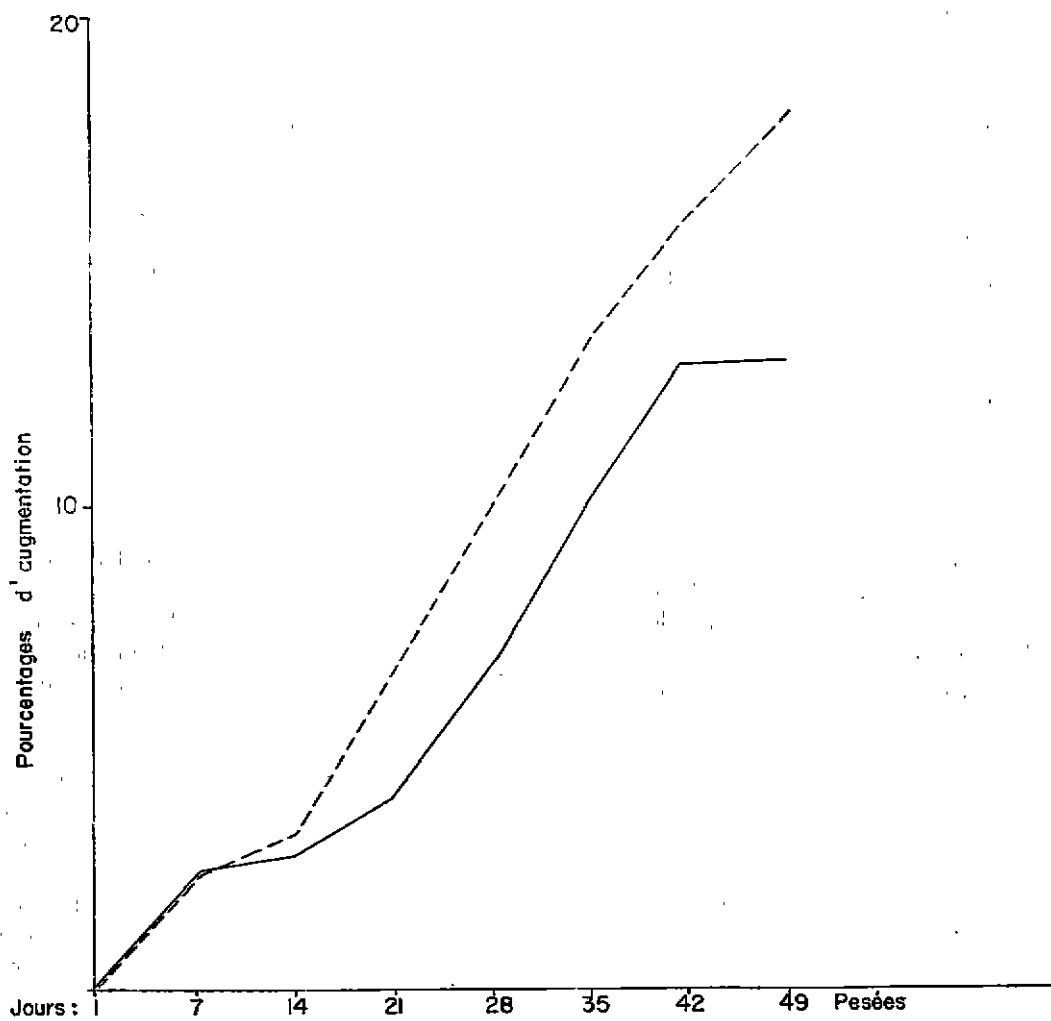
Doses mg/kg	Poids total en kilogrammes		Pourcentage d'augmentation
	Avant traitement	Après traitement	
Voie buccale. 5	2.781	2.830	+ 2,1 p.100
Voie sous-cutanée. 5	823,4	846,6	+ 2,7 "

TABLEAU N°XVI
Augmentation de poids sur le terrain

Pesées	Poids total en kilogrammes		Pourcentage d'augmentation	
	Témoins	Traités	Témoins	Traités
6-1-66	464,5	390,4	-	-
15-1-66	476,2	399,9	+ 2,5 p.100	+ 2,4 p.100
22-1-66	478	402,4	+ 2,9 "	+ 3 "
29-1-66	483,2	414,6	+ 4 "	+ 6,1 "
5-2-66	500,3	428,3	+ 6,8 "	+ 9,7 "
12-2-66	511,1	441,9	+10 "	+13,1 "
19-2-66	524,2	452,1	+12,8 "	+15,8 "
26-2-66	524,7	459,5	+12,9 "	+17,6 "

GRAPHIQUE n° III
TETRAMISOLE-Gains de Poids

—— témoins
- - - - traités



Ils ont été pesés régulièrement une fois par semaine du 6-1-1966 au 26-2-66 (Tableau N° XVI). L'expérience a été arrêtée fin février, les parcours valables étant alors trop éloignés du Laboratoire.

Les résultats sont assez bons. Chez les animaux traités, le gain de poids par rapport aux témoins est de + 4,5 p. 100 en sept semaines. L'état des animaux s'améliore considérablement. L'augmentation de poids est sensible chez tous les

animaux, alors que, chez les témoins, elle n'est le fait que de deux bouvillons, le poids des trois autres demeurant stable.

Le 16.535 R. P. présente donc, en matière d'élevage, un intérêt économique indéniable.

TOXICITÉ

Des doses progressivement croissantes ont été expérimentées :

Des doses progressivement croissantes ont été expérimentées.

Doses mg/kg	Nombre d'animaux utilisés	Mortalité	Epoque des essais thérapeutiques
Voie buccale.			
5	23	0	Mai-Novembre-Décembre 1965
10	5	0	Mars-Avril 1966
20	3	0	Mai 1965
40	3	0	Janvier 1965
70	3	1 sur 3	Janvier 1965
75	2	2 sur 2	Mai 1965
100	2	2 sur 2	Avril 1966
100	2	2 sur 2	Mai 1965
Voie sous-cutanée.			
5	17	0	Mai-Juin-Novembre-Décembre 1965
8	1	0	Juin 1965
10	3	0	Juin 1965
40	2	0	Avril 1966
50	2	2 sur 2	Avril 1966
60	2	2 sur 2	Avril 1966
65	2	2 sur 2	Avril 1966
70	2	2 sur 2	Juin 1965
80	3	3 sur 3	Juin 1965

— Par la voie buccale, le Tétramisole tue tous les taurillons vers 75 mg/kg. Le coefficient chimiothérapique, si l'on s'en tient à la dose de 5 mg/kg, est alors de 15.

— Par la voie sous-cutanée, le 16.535 R. P. est beaucoup plus toxique, puisque les premiers accidents mortels apparaissent entre 40 et 50 mg/kg. Le coefficient chimiothérapique oscille autour de 8-10.

La marge de sécurité, chez le zébu tchadien, est donc importante lorsque le médicament est administré par la voie buccale. Par la voie sous-cutanée, les résultats sont moins favorables.

Dans cette espèce, la toxicité du Tétramisole ne semble pas supérieure à celle du Thiabendazole : avec cet anthelminthique, des accidents

mortels (GRABER, 1965) se font déjà jour vers 750 mg/kg chez le bouvillon ($C/T = 7,5$) et chez le veau de lait (GRABER en préparation) vers 640 mg/kg ($C/T = 8$). L'intoxication au Tétramisole évolue de la même façon que chez le mouton (GRABER, 1966) et les signes sont comparables. Tout au plus doit-on noter une plus grande propension à l'excitabilité. Les animaux qui résistent (70 mg/kg, voie buccale) deviennent méchants, chargent constamment sans cause apparente et extériorisent des perversions de goût curieuses. A 40 mg/kg (voie sous-cutanée) les mêmes manifestations apparaissent, mais elles sont fugaces. Il est bon de remarquer que, parmi les vaches traitées, plusieurs d'entre elles portaient des embryons de quatre mois. Aucun avortement n'a été constaté.

CONCLUSIONS

Lors d'essais effectués en 1965-1966 sur 107 zébus, jeunes et adultes, originaires des régions Ouest du Tchad, il a été constaté.

1° Que le Tétramisole, quelle que soit la dose utilisée, est complètement inactif sur *Fasciola gigantica* des canaux biliaires, *Paramphistomum microbothrium* et *Caromyerius papillatus* de la panse, *Schistosoma bovis* des veines hépatiques et mésentériques, les grands Cestodes de l'intestin (*Moniezia benedeni* et *Thysaniezia ovilla*) et *Cysticercus bovis*.

2° Il en est de même pour les Filaires du péritoine (*Artionema labiato-papillosa*), de l'aorte (*Onchocerca armillata*) et du ligament cervical (*Onchocerca gutturosa*).

3° Sur les associations à base de *Bosicola radiatum*, *Bonostomum phlebotomum*, *Haemoncus contortus*, *Cooperia punctata* et *Cooperia pectinata* adultes mûrs ou immatures, la dose de 5 mg/kg administrée par la voie sous-cutanée ou par la voie buccale sans préparation spéciale (diète) assure l'expulsion d'environ 90-95 p. 100 des Nématodes gastro-intestinaux entrant dans la composition des associations parasitaires.

4° A la même dose, les larves L₄ de *Bosicola radiatum* profondément enkystées dans la muqueuse intestinale ne paraissent pas touchées par le Tétramisole. Quelques formes larvaires

immatures de *Cooperia pectinata* et de *Cooperia punctata* persistent également après traitement.

5° Le médicament, pour le zébu tchadien, semble assez peu toxique. Le coefficient chimiothérapique va de 8-10 (voie sous-cutanée) à 15 (voie buccale). Cependant, vers 40 mg/kg, certains signes d'intoxication (excitabilité) se manifestent. Fugaces, ils ne durent pas.

A 5 mg/kg, les numérations globulaires et le dosage des protéines du sang ne montrent pas de changements appréciables.

6° En milieu tropical sec, le Tétramisole en chassant les Nématodes les plus fréquents, entraîne une reprise de poids rapide qui peut être chiffrée — dans les plus mauvaises conditions imaginables, comme c'est le cas pour la saison 1965-1966 — à + 17,6 p. 100 (témoins 12, 9 p. 100). L'état général des animaux s'améliore considérablement.

Le Tétramisole — comme le Thiabendazole — constitue donc un anthelminthique d'une grande valeur économique.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier vivement la société Rhône-Poulenc pour sa contribution appréciable à la réalisation de ces essais, en particulier MM. QUENTIN et SIRY de la Direction scientifique.

SUMMARY

Study of the anthelmintic power of Tetramisole (16.535 R. P.) on various helminths of zebu cattle in Chad Republic

Trials have been made to test the therapeutic property of Tetramisole in 106 young and adult zebras from Western Region of Chad. Tetramisole, at the dose of 5 mg/kg given without diet, per os or by subcutaneous injection was active in 90-95 p. 100 of the cases against mature or immature stages of *Bosicola radiatum*, *Bonostomum phlebotomum*, *Haemoncus contortus*, *Cooperia pectinata* et *Cooperia punctata*. The L₄ stages of *Bosicola radiatum*, which are encysted in the intestinal mucous membrane, were resistant to this treatment. Some larval stages of *Cooperia* were also resistant.

This drug is relatively safe for the zebu, since its chemotherapeutic coefficient ranges between 8 and 10 (subcutaneous route) to 15 (per os).

At the therapeutic dose, which is well tolerated, the improvement of the condition is quick and, after seven weeks, under very poor nutritional conditions, the weight increased by 17,6 p. 100 (12,9 p. 100 in reference animals).

The economical interest of 16.535 R. P. is obvious.

RESUMEN

Estudio del poder antihelmíntico del Tetramisole (16.535 R. P.)
en varios helmintos del cebú de la República del Chad

Se efectuaron ensayos para demostrar la actividad terapéutica del Tetramisole en 106 cebues, jóvenes y adultos, de las regiones del Oeste de la República del Chad. Una dosis de 5 mg/kg de este medicamento administrada sin dieta, per os o por inyección subcutánea, sería suficiente para destruir un término medio de 90-95 p. 100 de los grupos adultos maduros o inmaduros de *Bosicola radiatum*, *Bunostomum phlebotomum*, *Haemoncus contortus*, *Cooperia pectinata* y *Cooperia punctata*.

Las formas L₄ de *Bosicola radiatum* enquistadas en la mucosa intestinal resisten al tratamiento. Algunas formas larvianas de *Cooperia* persisten igualmente.

El medicamento es relativamente poco tóxico para el cebú, ya que el coeficiente quimioterapéutico varía de 8-10 (inyección subcutánea) a 15 (per os).

Se mejora el estado general muy rápidamente en la dosis terapéutica, bien tolerada; siete semanas más tarde, con muy malas condiciones alimenticias la ganancia de peso llega a + 17,6 (testigos: + 12,9). El 16.535 R. P. es de un interés económico cierto.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRABER (M.). — Parasitoses internes. Rap. ann. Ministère agriculture et production animale Tchad, Fasc. VII, 1964, 89-127.
2. GRABER (M.). — Etude dans certaines conditions africaines de l'action antiparasitaire du Thiabendazole sur divers Helminthes des animaux domestiques. I. Helminthes du zébu. Rev. Elev. Med. Vét. Pays Trop., 1965, 18, 1, 39-58.
3. GRABER (M.). — Action d'un nouvel anthelmintique, le Tétramisole (16.575 R. P.) sur divers Helminthes du mouton de la République du Tchad. Rev. Elev. Med. Vét. Pays Trop., 1966, 19 (sous presse):
4. THIENPONT (D.), VANPARIJS (O. F. J.), RAEMAEEKERS (A. H. M.), VANDENBERK (J.), DEMOËN (J. A.), ALLEWIJN (F. T. N.), MARSBOOM (R. P. H.), NIEMEGERES (C. J. E.), SCHELLEKENS (K. H. L.) and JANSSEN (A. J.). — Tétramisole (R. 8299), a new, potent broad spectrum anthelmintic. Nature, 1966, 209, 1084-86.
5. WALLEY (J. K.). — Tétramisole (dl 2, 3, 5, 6-tetrahydro-6-phenyl-imidazo (2, 1-b) thiazole hydrochloride. Nilwern) in the treatment of gastro-intestinal worms and lungworms in domestic animals. I. Sheep and goats. Vet. Rec., 1966, 78, 12, 406-414.