

Etude de l'activité anthelminthique et de la toxicité de quelques composés organiques de l'étain

VI. Comparaison entre les divers composés organiques de l'étain étudiés. Conclusions générales

par M. GRABER et G. GRAS

RÉSUMÉ

Depuis 1960, les auteurs ont conduit des essais sur l'activité anthelminthique et la toxicité de 5 composés organiques de l'étain.

- le Dilaurate d'étain dibutyle
- le Maléate d'étain dibutyle
- l'Oxyde d'étain diphenyle
- le Dichlorure d'étain diphenyle
- le Dichlorure d'étain di-n-octyle

Comparant les résultats obtenus avec les différents produits essayés, ils tirent des conclusions relativement à leur emploi comme anthelminthiques.

A l'exception du Dichlorure d'étain di-n-octyle, les composés organiques de l'étain ont un pouvoir anthelminthique remarquable sur les 6 espèces principales de cestodes des poulets du Tchad. Cependant les poulets africains supportent assez mal ce type d'anthelminthique, ce qui en définitive les rend peu utilisables dans les élevages de volailles d'Afrique tropicale.

Depuis 1960 le Laboratoire de Farcha (Fort-Lamy, Tchad), section d'helminthologie (Dr GRABER), et le Laboratoire de Pharmacie chimique de la Faculté de Pharmacie de Montpellier (Pr CASTEL), ont mené en collaboration, des essais sur l'activité anthelminthique et la toxicité de certains composés organiques de l'étain.

Le but de ces recherches était de savoir s'il était possible de trouver dans cette classe de composés, un produit sûr et bon marché, susceptible d'être utilisé communément comme anthelminthique en Afrique, et ceci, en tenant compte des problèmes particuliers propres à cette région du monde.

Cinq produits ont été examinés :

- Le dilaurate d'étain dibutyle (13), (20).
- Le maléate d'étain dibutyle (14).
- L'oxyde d'étain diphenyle (15).
- Le dichlorure d'étain diphenyle (16).
- Le dichlorure d'étain di-n-octyle (17).

Deux de ces produits, le dilaurate et le maléate d'étain dibutyle, nous paraissent être particulièrement intéressants car ils sont fabriqués en grande quantité pour servir comme stabilisants des matières plastiques ; leur prix de revient est donc peu élevé. D'autre part l'activité anthelminthique du dilaurate d'étain dibutyle a fait

l'objet de nombreux travaux (1), (6), (9), (10), (11), (22), (23), (24). Les discordances observées dans les résultats, à propos de ce composé, devaient nous engager à étudier particulièrement ce produit (GRABER et GRAS 1962 — GRAS, GRABER et VIDAL 1962).

Les deux autres organostanniques étudiés sont des dérivés intéressants parce qu'ils peuvent être des sous-produits de fabrication de substances voisines qui sont aujourd'hui utilisées sur une grande échelle comme antifongiques.

Enfin le dernier composé, le dichlorure d'étain di-n-octyle avait comme principal intérêt d'être très peu toxique (4), (26), (28).

Il faut noter également, qu'à part le dilaurate d'étain dibutyle, les composés que nous avons étudiés ont été peu ou pas expérimentés en thérapeutique vétérinaire.

Un certain nombre de conclusions concernant l'utilisation des composés organiques de l'étain comme anthelminthiques peuvent être formulées. Les unes ont trait à l'activité, les autres à la toxicité.

I. — ACTIVITÉ

1. — Les essais qui ont porté sur plus de 740 poulets ont démontré que les composés organiques de l'étain, exception faite pour le Dichlorure d'étain di-n-octyle, font preuve d'un remarquable pouvoir anthelminthique sur les six principales espèces de Cestodes rencontrés dans l'intestin des poulets du Tchad, tant sur leurs formes adultes que sur leurs formes immatures.

Leur action est pratiquement nulle sur les Nématodes présents (*Ascaridia*, *Subulura* et *Acuaria*).

Les résultats d'ensemble figurent aux tableaux I et II. L'arséniate d'étain figure comme élément de comparaison.

Le produit le plus actif est sans conteste le Maléate d'étain dibutyle, suivi du Dilaurate d'étain dibutyle. Viennent ensuite et à peu près à égalité (activité irrégulière sur *Hymenolepis carioca* d'une part et sur *Choanotaenia infundibulum* d'autre part), l'oxyde d'étain diphényle et le dichlorure d'étain diphényle.

Le dichlorure d'étain di-n-octyle, malgré les fortes doses employées, semble beaucoup moins efficace sur les formes adultes et sur les formes immatures.

2. — Les composés organiques de l'étain ont été administrés dans des capsules de gélatine après une mise à la diète d'environ 20 heures. Cependant il est également possible d'administrer ces produits mélangés à la nourriture, ce qui évidemment est beaucoup plus simple du point de vue pratique (22), (23). Toutefois dans ce cas la présence de résidus d'étain organique risque d'être plus importante qu'après l'administration d'une dose unique (13).

3. — Les composés organiques de l'étain se comportent comme des cestodocides en ce sens que les parasites sont expulsés non en entier, mais par menus fragments assez facilement identifiables. L'évacuation est rapide : (moins de 72 heures).

Le mécanisme d'action intime, par lequel les composés organiques de l'étain agissent sur les cestodes n'est pas connu. Il paraît pourtant normal de penser que l'activité cestodocide des organostanniques de structure R_2SnX_2 est étroitement liée au pouvoir inhibiteur de ces dérivés sur les groupes — SH (2), (31).

Il semble en effet que les cestodes soient très sensibles aux agents thioloprives. Ainsi, nous avons pu montrer récemment (GRAS et GRABER 1965), que l'activité cestodocide de l'arséniate d'étain était due presque en totalité à l'arsenic qu'il contient l'étain minéral n'agissant qu'après des doses fortes et répétées. Or l'arsenic est le type même des poisons thioloprives. D'autre part, la découverte par GRAS (19) de l'activité anthelminthique très élevée d'un composé du plomb de structure R_2MX_2 ($M \neq Pb$ ou Sn), confirme ce point de vue. Toutefois, seule une étude biochimique approfondie pourrait permettre de connaître exactement ce mécanisme qui une fois éclairci, pourrait être le point de départ de recherches fructueuses.

II. — TOXICITÉ

Depuis dix ans la toxicité des composés organiques de l'étain pour les mammifères a fait l'objet de multiples travaux et de nombreuses revues générales ont été publiées à ce sujet (3), (5), (18), (27), (30), (32). Par contre il existe très peu de travaux concernant la toxicité pour les oiseaux (22), (23). Aussi les essais que nous

avons effectués permettent un certain nombre de remarques :

1) — Il est incontestable que les composés organostanniques de structure R_2SnX_2 sont beaucoup moins toxiques pour le poulet que pour la plupart des mammifères. Ceci explique qu'on puisse les utiliser comme anthelminthiques chez les oiseaux alors que chez les mammifères les doses actives provoquent déjà des signes d'intoxication (8), (18), (25). C'est ainsi que KERR (25) indique que, chez le poulet de très nombreux dérivés dibutylétain ont une DL 50 supérieure à 1.000 mg/kg. La DL 50 du dilaurate d'étain dibutyle chez le dindon est de 1.600 mg/kg et nous avons trouvé nous-même (13) que la DL 50 de ce produit chez le poulet New Hampshire était de 1.660 mg/kg (1.310-1.900 pour $p = 0,05$).

2) — Cependant, dans les conditions africaines les composés organiques de l'étain sont beaucoup plus toxiques et il n'est pas rare d'observer des accidents aux doses thérapeutiques. Aussi demandent-ils à être manipulés avec la plus extrême prudence, surtout lorsqu'il s'agit d'animaux faibles, anémiés et très parasités.

Dans le tableau n° III nous avons indiqué les pourcentages de mortalité observés aux doses thérapeutiques.

3) — Nous avons attaché une importance particulière à la présence des résidus que pourraient laisser ces produits chez les animaux traités, car en Afrique il est courant de consommer des animaux traités (13, 14, 15, 20).

L'étain a été dosé par colorimétrie (29) et par polarographie (12) après séparation par distillation suivant la technique de BURGER (7). Les résultats ont montré qu'après administration de doses thérapeutiques des quantités non négligeables d'étain étaient présentes dans les tissus en particulier dans le foie. Ces quantités sont complètement éliminées 8 à 12 jours après le traitement.

En définitive il importe de remarquer que la sensibilité des poulets vis-à-vis des composés organiques de l'étain paraît varier très sensiblement d'un continent à l'autre : si le poulet africain supporte assez mal ce type d'anthelminthique, il n'en est pas de même pour les poulets européens ou américains. De ce fait les composés organiques de l'étain sont beaucoup plus utilisables dans les élevages de volailles des pays tempérés que dans ceux d'Afrique tropicale.

*Institut d'Elevage et de Médecine
Vétérinaire des Pays tropicaux.
Laboratoire de Farcha (Fort-Lamy, Tchad).
Faculté de Pharmacie de Montpellier,
Laboratoire de Pharmacie chimique.*

REMERCIEMENTS

Nous adressons nos remerciements au Dr LUIJTEN et au Pr Van der KERK qui nous ont fourni les échantillons des produits utilisés pour notre expérimentation ainsi que de nombreux renseignements concernant ces composés.

TABEAU N°III

Pourcentages d'accidents observés aux doses thérapeutiques

Composés utilisés	Doses	Pourcentage de mortalité
Dilaurate d'étain dibutyle	125 mg par tête (125 à 260 mg/kg)	9 sur 51, soit 17 p. 100
Dichlorure d'étain diphényle	250-300 mg/kg	4 sur 68, soit 5,8 "
Oxyde d'étain diphényle	100 mg par tête (55 à 220 mg/kg)	3 sur 102, soit 2,1 "
Maléate d'étain dibutyle	75 mg/kg 90 à 180 mg/kg	0 sur 40, soit 0 " 3 sur 58, soit 5,1 "
Dichlorure d'étain di-n-octyle	1000 à 1200 mg/kg (une fois ou deux fois à 24 heures d'intervalle)	Peu ou pas toxique

TABLEAU N° I

Pourcentage d'efficacité des cinq composés organiques de l'étain sur les principaux cestodes aviaires adultes. Comparaison avec l'arséniate d'étain

10

Anthelminthiques	R. tétragona	R. échinobothrida	R. cesticillus	Cot. digonopora	Hym. carioeca	Choan. infund	Doses	Préparation
Oxyde d'étain diphenyle	100 %	90 à 100 %	100 %	100 %	60 %	100 %	100 mg par tête	+
Dichlorure d'étain diphenyle	100 %	100 %	100 %	100 %	60 %	100 %	250-300 mg/kg	+
Dilaurate d'étain dibutyle	100 %	100 %	100 %	100 %	60 %	100 %	125 mg par tête	+
Maléate d'étain dibutyle	100 %	100 %	100 %	100 %	60 %	100 %	75 mg/kg	+
Dichlorure d'étain di-n-octyle	100 %	100 %	100 %	100 %	60 %	100 %	1000 à 1200 mg/kg	+
Arséniate d'étain	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	200 mg par tête	+



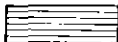
















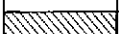





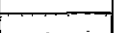





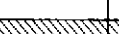
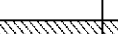



			
100 %	90 à 100 %	60 %	0 %


TABLEAU N° II

Pourcentage d'efficacité des cinq composés organiques de l'étain sur les principaux cestodes aviaires immatures. Comparaison avec l'arséniate d'étain

Anthelminthiques	R. tétragona	R. échinobothrida	R. cesticillus	Choan. infund	Hym. carioeca	Doses
Dilaurate d'étain dibutyle						125 mg par tête
Maléate d'étain dibutyle						75 mg/kg
Oxyde d'étain diphenyle						100 mg/kg
Dichlorure d'étain diphenyle						250-300 mg/kg
Dichlorure d'étain di-n-octyle						1000 à 1200 mg/kg deux fois
Arséniate d'étain						200 mg par tête


100 %


75 à 100 %


40 %

SUMMARY

A study of anthelmintic activity and toxicity of some organic tin chemicals.

VI. Comparison between the various organic tin chemicals studied here.

General conclusions

Since 1960 the authors have tried the anthelmintic activity and toxicity of 5 organic tin chemicals.

- dibutyl dilaurate stannum
- dibutyl maleate stannum
- diphenyl stannum oxyde
- diphenyl stannum dichloride
- di-n-octyl stannum dichloride

They compare results obtained with the various substances they have tried and give conclusions about their use as antiparasitic drugs.

Organic tin chemicals, except di-n-octyl dichloride have a remarkable parasiticidal power on the six main tapeworm species of chicken in the Republic of Chad. African chicken do not however tolerate this type of drugs well, and this makes them in the end of little use in chicken farms of tropical Africa.

RESUMEN

Estudio de la actividad antihelmíntica y de la toxicidad de algunos compuestos orgánicos del estaño.

VI. Comparación entre los diferentes compuestos orgánicos del estaño estudiados. Conclusiones generales

Desde 1960, los autores persiguieron ensayos sobre la actividad antihelmíntica y la toxicidad de 5 compuestos orgánicos del estaño.

- El Dilaurato de estaño dibutilo
- El Maleato de estaño dibutilo
- El Oxido de estaño difenilo
- El Dicloruro de estaño difenilo
- El Dicloruro de estaño di-n-octilo

Comparando los resultados obtenidos con los diferentes productos probados, llegan a conclusiones en cuanto al empleo como antihelmínticos.

Excepto el dicloruro de estaño di-n-octilo, los compuestos orgánicos del estaño tienen un poder antihelmíntico notable contra las 6 especies principales de céstodos de los pollos del Chad.

No obstante, los pollos africanos sufren bastante mal este tipo de antihelmíntico lo que, finalmente lo hace poco utilizable en la crianza de gallinas de la Africa tropical.

BIBLIOGRAPHIE

(Voir également les publications I, II, III, IV et V)

- (1) ABDOU (A. H.). — Studies on the efficacy of tin compound Di-n-butyltin dilaurate as a Teeniacidal agent. J. Egypt. Publ. Health. Ass., 1957, **32**, 3, 151-165.
- (2) ALDRIDGE (W. N.) and CREMER (J. E.). — The biochemistry of organotin compounds. Dietyltin dichloride and trietyltin sulfate. Biochem. Jour. 1955, **61**, 406-418.
- (3) ASCHER (K. R. S.) and NISSIM (S.). — Organotin compounds and their potential use in insect control. World Rev. of Pest. cont. 1964, **3**, 4, 188-211.
- (4) BARNES (J. M.) and STOVNER (H. B.). — Toxic properties of some dialkyl and trialkyl salts. Brit. J. Ind. Med. 1958, **15**, 15-22.
- (5) BARNES (J. M.) and STONER (H. B.). — The toxicology of tin compounds. Pharmacol. Rev. 1959, **11**, 211-231.
- (6) BLOUNT (W. P.). — Recent advances in poultry therapeutics. Vet. Rec. 1955, **67**, 50, 4054, 1087-1097.
- (7) BURGER (K.). — Bestimmung von Mikrogramm- Mengen Zinn in tierischem und pflanzlichen material nach der Dithiol methode, Z. Lebensm-Unters. V. Forschung. 1961, **114**, 1, 10-13.
- (8) CASTEL (P.), HARANT (H.) et GRAS (G.). — Les possibilités anthelminthiques des composés organiques de l'étain. Thérapie 1958, **13**, 865-872.
- (9) EDGAR (S. A.). — The removal of chicken tapeworms by di-n-butyltin dilaurate. Poultr. Sci. 1956, **35**, 64-73.
- (10) EDGAR (S. A.) and TEER (P. A.). — The efficacy of several compounds in causing the elimination of tapeworms from Laboratory infected chickens. Poultr. Sci. 1957, **36**, 329-334.
- (11) ENIGK (K.) et DUWEL (D.). — Die therapie bandwurmbefall des Huhnes. Deutsch. Tierärztl. Wochens 1959, **66**, 1, 10-16.
- (12) GODARD (M. E.) and ALEXANDER (O. R.). — Polarographie determination of Tin in food and biological material. Ind. Eng. Chem. Anal., 1946, **18**, 681-689.
- (13) GRABER (M.) et GRAS (G.). — I. Etude de l'activité anthelminthique et de la toxicité du dilaurate d'étain dibutyle chez le poulet. Rev. Elev. Med. Vet. pays trop. 1962, **15**, 4, 411-426.
- (14) GRABER (M.) et GRAS (G.). — Etude de l'activité anthelminthique et de la toxicité de quelques composés organiques de l'étain. II. — Maléate d'étain dibutyle. Rev. Elev. Med. Véter. pays trop., 1963, **16**, 4, 427-438.
- (15) GRABER (M.) et GRAS (G.). — Etude de l'activité anthelminthique et de la toxicité de quelques composés organiques de l'étain. III. — Oxyde d'étain diphényle. Rev. Elev. Med. Veter. pays trop. 1964, **17**, 2, 205-219.
- (16) GRABER (M.) et GRAS (G.). — Etude de l'activité anthelminthique et de la toxicité de quelques composés organiques de l'étain. IV. — Dichlorure d'étain diphényle. Rev. Elev. Med. Vet. pays trop., 1965 (sous presse).
- (17) GRABER (M.) et GRAS (G.). — Etude de l'activité anthelminthique et de la toxicité de quelques composés organiques de l'étain. V. — Dichlorure d'étain di-n-octyle. Rev. Elev. Med. Vet. pays trop., 1965 (sous presse).
- (18) GRAS (G.). — L'étain. Etude expérimentale du pouvoir anthelminthique de quelques composés minéraux organiques. Thèse de Pharmacie. Montpellier. 1956, 162 pp., 300 réf.
- (19) GRAS (G.). — Activité anthelminthique du diacétate de plomb dibutyle. Rev. Elev. Med. Vet. pays trop. (à paraître).
- (20) GRAS (G.), GRABER (M.) et VIDAL (A.). — Recherches sur l'activité anthelminthique et sur la toxicité du Dilaurate d'étain dibutyle. Soc. Pharm. Montpellier, 1962, **22**, 2, 151-165.
- (21) GRAS (G.) et GRABER (M.). — Les arsénates métalliques en médecine vétérinaire. L'arséniate d'étain en particulier. Comparaisons avec d'autres ténifuges modernes. Rev. Elev. Med. Vet. pays trop., 1964, **17**, 4, 663-719.

- (22) KERR (K. B.). — **Butynorate an effective and safe substance for the removal of Raillietina cesticillus from chickens.** Poul. Sci. 1952, **31**, 328-336.
- (23) KERR (K. B.) and WALDE (A. W.). — **Tetravalent tin compounds as anthelmintics.** J. parasit. 1951, **37**, 5 (sect. 2), 27-28.
- (24) KERR (K. B.) and WALDE (A. W.). — **Tetravalent tin compounds as anthelmintics.** Exp. Parasit., 1956, **5**, 6, 560-570.
- (25) KERR (K. B.). — **The toxicity of tetravalent tin compounds for poultry (Travail non publié : Research division Dr. Salsbury's Laboratories, Charles city Iowa.)** communiqué au Dr Gras pendant son séjour aux U. S. A. en 1963.
- (26) KLIMMER (O. R.) und NEBEL (I. U.). — **Arzneimittel.** Forsh 1960, **10**, 44-48.
- (27) MEYNIER (D.). — **Recherches expérimentales sur la toxicité des tétraalcoylstannanes symétriques.** Thèse Doct. Sci. nat. Toulouse 1955.
- (28) MEYNIER (D.). — **Toxicité du dichlorure et du dilaurate de di-n-octyle.** C. R. Acad. Sci. 1958, **245**, 2428-2430.
- (29) OVENSTONE (T. C. J.) and KENYON (C.). — **Absorptiometric determination of tin by means of Dithiol.** Analyst, 1965, **80**, 566-567.
- (30) SAQUI-SANNES (G.). — **Recherches expérimentales sur la toxicité de quelques dérivés organostanniques.** Thèse Pharmacie, Toulouse 1957.
- (31) STONER (H. B.), BARNES (J. M.) and DUFF (J.). — **Brit. j. Pharmacol.** 1955, **10**, 16-22.
- (32) TAUBERGER (G.) und KLIMMER (O. R.). — **Zur Pharmakologie organischer Zinnverbindungen.** Naun. Schmiedelberger's Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 1961, **242**, 370-389.