

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

V. — Dichlorure d'étain di-n-Octyle

par M. GRABER et G. GRAS

RÉSUMÉ

Le Dichlorure d'Étain di-n-octyle est le cinquième et dernier composé organique de l'étain expérimenté par les auteurs. Malgré sa faible toxicité, il n'est pas à recommander dans la lutte contre les affections vermineuses des volailles.

Inactif sur les nématodes et sur les cestodes tels que *Chaonataenia infundibulum* et *Hymenolpsi cariosa*, il est nécessaire d'utiliser des doses de 1.000 mg/Kg répétées 2 jours consécutifs pour révéler son activité sur les formes adultes et immatures de *Raillietina tetragona*, *Raillietina echinobothrida* et *Raillietina cesticillus*. Il ne doit de ce fait être utilisé que comme « ténifuge de secours ».

Dans le cadre des recherches entreprises sur l'activité anthelminthique et sur la toxicité des composés organiques de l'étain, le Dichlorure d'Étain di-n-octyle est le cinquième et dernier composé examiné.

La toxicité des composés organiques de l'étain s'abaisse avec l'accroissement de la longueur des chaînes carbonées fixées à l'étain (BARNES et STONER 1958) (KLIMMER et NEBELL 1960). Dans la série de structure R_2SnX_2 qui est la plus intéressante en ce qui concerne l'activité anthelminthique, cette diminution de la toxicité devient importante lorsque R est supérieur à 6 atomes de carbone : Par exemple, alors que la DL 50 per os chez le rat est de 100 mg/kg pour le Dichlorure d'Étain dibutyle et de 175 mg/kg pour le Dilaurate d'Étain Dibutyle, les DL 50 du Dichlorure et du Dilaurate d'Étain di-n-octyle sont supérieures à 6.000 mg/kg (1) (10).

Il semblait donc intéressant de déterminer l'activité anthelminthique de tels composés chez le poulet ; car, si les dérivés dibutyl-étain

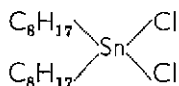
font preuve d'une activité anthelminthique élevée (2), (3), (4), (6), (7), (8), (9), ils sont beaucoup trop toxiques pour être utilisés chez les mammifères. Par contre, chez les oiseaux et en particulier chez le poulet, les dérivés dibutyl-étain sont beaucoup moins toxiques, et pour certains il existe un coefficient chimiothérapique très satisfaisant (KERR 1962, GRABER et GRAS 1962, GRAS, GRABER et VIDAL 1962). Toutefois, dans les travaux que nous poursuivons depuis plusieurs années (3), il s'est avéré que chez le poulet il existait une sensibilité individuelle importante vis-à-vis des organostanniques, sensibilité qui devenait très élevée lorsque les animaux étaient en mauvais état de santé, ce qui est souvent le cas chez le poulet africain.

Nous avons pensé que les composés dioctyl-étain de faible toxicité permettraient peut-être, en améliorant le coefficient chimiothérapique, d'éliminer les accidents observés avec les autres organostanniques. L'activité anthelminthique du Dichlorure d'Étain Dioctyle chez le rat (7), (2), (5),

de même ordre de grandeur que celle de la quinacrine et de la fougère mâle, était un facteur encourageant à cet égard.

I. — DICHLORURE D'ÉTAIN DI-N-OCTYLE *

Ce composé a la formule suivante :



Le poids moléculaire est de 416,04 ; il titre 28,53 p. 100 en étain. Le Dichlorure d'Étain di-n-octyle se présente sous l'aspect d'une substance blanche grossièrement cristallisée et à forte odeur aromatique. Il est insoluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques.

L'étain a été dosé par la méthode de KOCHESHKOV (1928). Nous avons trouvé une teneur en étain de 28,06 p. 100, pour une teneur théorique de 28,53.

II. — MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. — Matériel

Comme dans le cas précédent, les 68 poulets mis en expérience venaient des régions Ouest du Tchad. 53 d'entre eux, soit 78 p. 100, se trouvaient être naturellement infestés par des Cestodes et des Nématodes appartenant aux espèces ci-après :

Cestodes :

Choanotaenia infundibulum : 1.

Raillietina tetragona : 38.

Raillietina echinobothrida : 13.

Raillietina cesticillus : 6.

Hymenolepis carioeca : 7.

Nématodes :

Ascaridia styphlocerca : 2.

Subulura brumpti : 15.

Dans 41 p. 100 des cas, on avait affaire à des associations de parasites de divers types :

(*) Le Dichlorure d'Étain di-n-octyle a été préparé à l'Institut de chimie organique T. N. O. d'Utrecht par le Docteur LUIJTEN et par le Professeur Van der KERK à qui nous adressons nos vifs remerciements.

1) Associations à deux éléments : 15, soit 68 p. 100.

Raillietina tetragona + *Hymenolepis carioeca* : 1.
Raillietina tetragona + *Raillietina echinobothrida* : 4.

Raillietina + *Raillietina cesticillus* : 1.

Raillietina tetragona + *Subulura brumpti* : 6.

Raillietina tetragona + *Subulura brumpti* : 6.

Raillietina cesticillus + *Acuaria spiralis* : 1.

Hymenolepis carioeca + *Subulura brumpti* : 1.

Hymenolepis carioeca + *Ascaridia styphlocerca* : 1.

2) Associations à trois éléments : 5, soit 25 p. 100.

Raillietina tetragona + *Hymenolepis carioeca* + *Subulura brumpti* : 1.

Raillietina tetragona + *Hymenolepis carioeca* + *Raillietina echinobothrida* : 1.

Raillietina tetragona + *Raillietina echinobothrida* + *Subulura brumpti* : 1.

Raillietina tetragona + *Raillietina cesticillus* + *Subulura brumpti* : 1.

Raillietina cesticillus + *Hymenolepis carioeca* + *Ascaridia styphlocerca* : 1.

3) Associations à quatre éléments : 2, soit 7 p. 100.

R. tetragona + *R. echinobothrida* + *Choanotaenia infundibulum* + *Ascaridia styph.* : 1.

R. tetragona + *R. echinobothrida* + *R. cesticillus* + *Subulura brumpti* : 1.

B. — Epoque

Les essais ont eu lieu en octobre-novembre 1959, mars-avril et juin-juillet 1960, de manière à pouvoir étudier le comportement des animaux à l'égard de l'anthelminthique en fonction des diverses saisons qui sont plus ou moins favorables à l'élevage des volailles.

C. — Technique

Elle est exactement semblable à celle qui a été utilisée lors des dernières expériences effectuées avec les autres composés organiques de l'étain (3, I, II et III).

III. — RÉSULTATS

A. — Action sur les Cestodes

1° Formes adultes

Voir les tableaux I, II, III, IV.

2° Formes immatures

Voir tableau V.

3° Discussion

Le Dichlorure d'Étain di-n-octyle est irrégulièrement actif sur les différents Cestodes rencontrés : (tab. VI).

Première remarque : dans tous les cas, les doses répétées deux ou trois fois à 24 heures d'intervalle semblent faire disparaître complètement les formes immatures de tous les parasites envisagés. Par contre, les mêmes formes de *Raillietina tetragona* et de *Raillietina echinobothrida* persistent aux doses uniques (1.000 mg/kg) même fortes.

Deuxième remarque : sur les formes adultes, l'action du Dichlorure d'Étain di-n-octyle se traduit par l'élimination de tous les *Raillietina tetragona* à partir de 450 mg/kg en une seule prise. Sur *Raillietina echinobothrida*, les résultats sont irréguliers. Comme pour *Raillietina cesticiillus*, il faut des doses importantes de l'ordre de 1.000 mg/kg. Sur *Choanotaenia infundibulum* et sur *Hymenolepis carioca*, le produit paraît inactif, même à très forte dose (1.200 mg/kg).

Le Dichlorure d'Étain di-n-octyle, bien qu'il puisse être utilisé dans le traitement du Téniasis aviaire, se présente, tout compte fait, comme un anthelminthique d'un intérêt relativement faible, puisqu'il n'est que très partiellement polyvalent, ce qui est gênant dans les pays où les associations entre Cestodes et entre Cestodes et Nématodes sont fréquentes. Les doses, pour être efficaces, à la fois sur les formes adultes et sur les formes immatures de *Raillietina tetragona*, *Raillietina echinobothrida* et *Raillietina cesticiillus*, doivent être élevées (1.000 mg/kg) et répétées au moins deux fois, ce qui augmente les frais de traitement, d'autant plus que le ténifuge est déjà cher au départ.

B. — Action sur les Nématodes

Le Dichlorure d'Étain di-n-octyle est absolument inactif quelle que soit la dose, sur *Subulura brumpti*.

IV. — MODE D'ACTION

L'anthelminthique agit plus ou moins rapidement sur les Cestodes qui sont rejetées en menus fragments. L'évacuation des parasites est susceptible de durer 72 heures. En général, le quatrième jour, tout est terminé.

Le processus de désintégration semble voisin de celui décrit plus haut.

V. — MODE D'ADMINISTRATION

Il est classique. Les animaux ont été soumis à une diète de 20 heures avant et de 2 heures après le traitement. Le produit a été administré dans des capsules de gélatine.

VI. — TOXICITÉ

La toxicité du Dichlorure d'Étain di-n-octyle est faible. Dès 1958, GRAS (4) a indiqué que *per os* la souris supportait des doses de 2.000 mg/kg sans qu'aucune mortalité ne se produise pendant les 5 jours suivant l'administration du produit. BARNES et STONER (1958) ont également indiqué que ce composé n'était pas toxique par voie orale pour le rat, la souris, le cobaye et le lapin. Il est toutefois important de remarquer qu'administrés par voie parentérale, les dérivés diotyl-étain restent très toxiques (1), (10), (12). Ceci indique que la diminution de la toxicité orale de ce type de composés est due au fait qu'ils ne sont pas absorbés par l'intestin.

Chez le poulet, nous n'avons pas pu faire une étude poussée de la toxicité du Dichlorure d'Étain di-n-octyle, en raison de la trop faible quantité de produit mise à notre disposition. Cependant, quelques animaux ont reçu des doses de 1.500 mg/kg, qu'ils ont parfaitement supportées. De même, la dose de 1.000 mg/kg répétée deux fois ou trois fois à 24 heures d'intervalle est très bien tolérée ; on ne note aucun accident. A l'autopsie, les organes sont normaux, sans lésions dégénératives du foie, comme c'est le cas avec le

TABLEAU N° I

Dichlorure d'étain diphenyle-cestodes adultes-doses uniques-diète de 20 heures

Doses (mg/kg)	Nombre d'animaux traités	Nombre d'animaux parasités	Poids des animaux (en g.)	Parasites en cause	Nombre d'animaux déparasités	Scolex	Pourcentage d'efficacité	Epoque des traitements
150	3	2	740;740	Raillietina tetragona	2 sur 2	0	100 p.100	Janv-Févr. 1962
	3	1	740	Hym. carioca	0	+++	0 "	"
200	13	3	790;550;820	R. tetragona	2 sur 3	+	82 "	Juillet 1960
	13	1	605	R. echinobothrida	1 sur 1	0	100 "	"
	13	2	605;800	Hym. carioca	1 sur 2	++	50 "	"
250	61	23	680;720;820;600 600;580;880;780 600;680;600;680 840;720;760;640 660;600;580;580 580;600;560 600;800;620	R. tetragona	23 sur 23	0	100 "	Janv-Févr. 1962 Mars-Avril " Juin " Sept-Oct. "
	61	3	600;800;620	R. echinobothrida	3 sur 3	0	100 "	-id-
	61	2	620;840	Choan. infundibulum	2 sur 3	++	61 "	-id-
	61	1	560	Hym. carioca	1 sur 1	0		-id-
	61	1	560	R. cesticillus	1 sur 1	0		-id-
300	7	6	760;700;660;490 540;560	R. tetragona	6 sur 6	0	100 "	Sept-Oct. "
	7	1	800	R. echinobothrida	1 sur 1	0		-id-
400	5	2	650;600	R. tetragona	2 sur 2	0	100 "	Sept-Oct. "
	5	1	600	R. cesticillus	1 sur 1	0		-id-
	5	1	650	R. echinobothrida	1 sur 1	0		-id-
500	6	1	400	R. tetragona	1 sur 1	0		Juillet 1960
	6	1	820	Hym. carioca	1 sur 1	0		-id-
600	8	6	700;600;700;580 500;480	R. tetragona	6 sur 6	0	100 "	Mars-Avril 1962
850	4	1	540	Cotugnia digonopora	1 sur 1	0		Mars-Avril 1962
1000	3	3	560;541 580	R. tetragona	3 sur 3	0	100 "	Janv-Févr. 1962
1200	1	1	420	R. cesticillus	1 sur 1	0		Mars-Avril 1962

TABLEAU N° II

Dichlorure d'étain di-n-octyle.-Parasites adultes.-Doses répétées deux fois a 24 heures d'intervalle

Doses (en mg/kg)	Nombre d'animaux	Poids des animaux (en g)	Parasites en cause	Nombre d'animaux déparasités	Efficacité	Scoler
400	1	460	<i>Raillietina tetragona</i>	1 sur 1	Totale	0
	1	482	<i>Subulura brumpti</i>	0	Nulle	
450	3	499;572;782	<i>Raillietina tetragona</i>	3 sur 3	Totale	0
	2	572;782	<i>Raillietina echinobothrida</i>	0	17 p.100	+++
	1	782	<i>Hymenolepis carioca</i>	0	Nulle	+++
	1	782	<i>Choanotaenia infundibulum</i>	0	Nulle	+++
	1	1.310	<i>Subulura brumpti</i>	0	Nulle	
1.000	3	514;455;489	<i>Raillietina tetragona</i>	3 sur 3	Totale	0
	1	505	<i>Raillietina echinobothrida</i>	1 sur 1	Totale	0
	1	489	<i>Raillietina cestticillus</i>	1 sur 1	Totale	0
	1	565	<i>Subulura brumpti</i>	0	Nulle	

419

TABLEAU N° III

Dichlorure d'étain di-n-octyle.-Parasites adultes.-Doses répétées trois fois a 24 heures d'intervalle

Doses (en mg/kg)	Nombre d'animaux	Poids des animaux (en g)	Parasites en cause	Nombre d'animaux déparasités	Efficacité	Scoler
450	1	592	<i>Raillietina tetragona</i>	1 sur 1	Totale	0
1.000	1	404	<i>Raillietina tetragona</i>	1 sur 1	Totale	0
	1	404	<i>Raillietina cestticillus</i>	1 sur 1	Totale	0
	1	404	<i>Subulura brumpti</i>	0	Nulle	

TABLEAU N° IV

Témoins

	Octobre-Décembre 1959	Mars-Avril 1960	Juin-Juillet 1960
Nombre d'animaux	6	3	6
Parasites	Raillietina tetragona 0,9 g. Hym. carioca 0,35 g. Subulura brumpti 4	Raillietina tetragona 0,1 g. R. echinobothrida 1,5 g. Raillietina cesticeillus 0,6 g. Subulura brumpti 15 Acuaria spiralis 10	Raillietina tetragona 1,2 g. Raillietina cesticeillus 0,3 g. Hymenolepis carioca 0,1 g. Ascaridia styphlocerca 2 Subulura brumpti 26

R=Raillietina

Hym=Hymenolepis

420

TABLEAU N° V

Dichlorure d'étain di-n-octyle.-Formes immatures.-Diète de 24 heures.- Une seule prise

Doses (en mg/kg)	Nombre de poulets traités	Nombre de poulets encore parasités	Parasites en cause ⁺	Témoins + (formes immatures 5 animaux)
350	3	1	Raillietina tetragona:7	Raillietina tetragona:5
500	4	1	Raillietina tetragona:1	Raillietina cesticeillus:4
1.000	8 8	2 1	Raillietina tetragona:6 Raillietina echinobothrida:10	Raillietina echinobothrida:2

+ = Nombre de formes immatures (moyenne)

TABLEAU N°VI

Parasites	Doses (mg/kg)	Efficacité sur les formes adultes	Efficacité sur les formes immatures
<i>Choanotaenia infundibulum</i>	450 (B)	Nulle	Nulle
	200 (A)	5,2 p.100	
	350 (A)	Totale	
	400 (A)	75 "	
	400 (B)	Totale	
	450 (A)	Totale	
	450 (B)	Totale	
	450 (C)	Totale	
	500 (A)	Totale	
	1.000 (A)	Totale	
<i>Raillietina tetragona</i>	1.000 (B)	Totale	Nulle
	1.000 (C)	Totale	
	1.200 (A)	Totale	
	200 (A)	Nulle	
	317 (A)	45 "	
	365 (A)	72 "	
	400 (A)	Nulle	
	450 (B)	17 "	
	500 (A)	Nulle	
	600 (A)	62 "	
<i>Raillietina echinobothrida</i>	1.000 (A)	Totale	Nulle
	1.000 (B)	Totale	
	1.000 (C)	Totale	
<i>Raillietina cesticillus</i>	450 (A)	0 "	Nulle
	1.000 (B)	Totale	
	1.000 (C)	Totale	
<i>Hymenolepis carioca</i>	450 (A)	Nulle	Nulle
	450 (B)	Nulle	
	500 (A)	Nulle	
	1.200 (A)	Nulle	

A=en une seule fois

B=deux jours de suite

C=trois jours de suite

Dilaurate d'Etain Dibutyle ou l'arséniat de plomb.

VII. — CONCLUSION

Le Dichlorure d'Etain di-n-octyle, malgré sa faible toxicité, ne peut être recommandé valablement dans la lutte contre les affections vermineuses des volailles. Il n'est actif ni sur les Nématodes, ni sur les Cestodes tels que *Choanotaenia infundibulum* et *Hymenolepis carioca*.

Sur *Raillietina tetragona*, *Raillietina echinobothrida* et *Raillietina cesticillus*, adultes et immatures, il faut de fortes doses (1.000 mg/kg) répétées au moins deux fois à 24 heures d'intervalle, ce qui rend cet anthelminthique assez peu utilisable. Aussi doit-il être considéré tout au plus comme un « ténifuge de secours ».

thrida et *Raillietina cesticillus*, adultes et immatures, il faut de fortes doses (1.000 mg/kg) répétées au moins deux fois à 24 heures d'intervalle, ce qui rend cet anthelminthique assez peu utilisable. Aussi doit-il être considéré tout au plus comme un « ténifuge de secours ».

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

Pr. P. CASTEL.

SUMMARY

A study on anthelmintic activity and toxicity of some tin organic compounds. V. di-n-octyl tin dichloride.

Di-n-octyl tin dichloride the fifth and last tin organic compound experimented by the authors. In spite of its low toxicity, it is not recommended in prevention against poultry verminous diseases. This compound is inactive in nematodes and cestodes as *Choanotaenia infundibulum* and *Hymenolepis carioca*. It is necessary to use doses of 1.000 mg/kg during two consecutive days to show its activity in adult and immature forms of *Raillietina tetragona*, *Raillietina echinobothrida* and *Raillietina cesticillus*. Thereby it is to use an « an aid taenifuge ».

RESUMEN

Estudio de la actividad antihelmíntica y de la toxicidad de algunos compuestos orgánicos del estaño. V. El Dicloruro de estaño di-n-octilo.

El Dicloruro de estaño di-n-octilo es el quinto y último compuesto orgánico del estaño experimentado por los autores. A pesar de su toxicidad poco importante, no se puede aconsejarlo en la lucha contra las enfermedades verminosas de las aves de corral. Este producto es inactivo en los nemátodos y los cestodos como *Choanotaenia infundibulum* e *Hymenolepsis carioca*. Es necesario utilizar dosis de 1.000 mg/Kg repetidas durante 2 días para demostrar su actividad en las formas adultas e inmaduras de *Raillietina tetragona*, *Raillietina echinobothrida* y *Raillietina cesticillus*. Hay que utilizarlo solo como « tenífugo de socorro ».

BIBLIOGRAPHIE

- BARNES (J. M.) and STONER (H. B.). — **Toxic properties of some dialkyl and trialkyl salts.** *Brit. J. Industr. Med.* 1958, **15** : 267-279.
- CASTEL (P.), HARANT (H.) et GRAS (G.). — **Les possibilités anthelminthiques des composés organiques de l'étain.** *Thérapie* 1958, **13** : 865-872.
- GRABER (M.) et GRAS (G.). — **Etude de l'activité anthelminthique et de la toxicité de quelques composés organiques de l'étain.** *Rev. Elev. Méd. Vét. pays trop.* : I. Dilaurate d'étain dibutyle, 1962, **15**, 4 : 411-426 ; II. Maléate d'étain dibutyle, 1963, **16**, 4 : 427-438 ; III. Oxyde d'étain diphenyle, 1964, **17**, 2 : 205-220.
- GRAS (G.), GRABER (M.) et VIDAL (A.). — **Recherches sur l'activité anthelminthique et sur la toxicité du dilaurate d'étain dibutyle.** *Soc. Pharm. de Montpellier* 1962, **22**, 2 : 151-165.
- GRAS (G.). — **L'étain. Etude expérimentale du pouvoir anthelminthique de quelques composés minéraux et organiques de l'étain.** Thèse pharmacie. Montpellier, 1956.
- GRAS (G.). — **Activité anthelminthique du diacétate de plomb dibutyle.** *Rev. Elev. Méd. Vét. pays trop.* (à paraître).
- HARANT (H.), CASTEL (P.) et GRAS (G.). — **Elimination d'*Hymenolepis fraterna* de la souris et du rat par le dilaurate et le dichlorure d'étain di-n-octyle.** *Bull. Soc. Path. Exot.* 1957, **50**, 3 : 427-433.
- KERR (K. B.). — **BUTYNORATE an effective and safe substance for the removal of *Raillietina cestillus* from chickens.** *Poultry Sci.* 1952, **50**, 31 : 328-336.
- KERR (K. B.) and WALDE (A. W.). — **Tetra-valent tin compounds as anthelmintics.** *Exp. Parasitol.* 1956, **5** : 560-570.
- KLIMMER (O. R.) and NEBEL (I. U.). — *Arzneimittel Forsch* 1960, **10** : 44-48.
- KOCHESKOV (K. A.). — **Über die Einwirkung von metallischen Zinn auf Methylenhalogenides.** *Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch.* 1928, **61**, 1659-1633.
- MEYNIER (D.). — **Toxicité du dilaurate et du dichlorure d'étain di-n-octyle.** *C. R. Acad. Sci.* 1958, **245** : 2428-2430.