

Essais de traitement en Afrique tropicale, de la Distomatose hépatobiliaire du zébu à *Fasciola gigantica* Valeur du Bilevon R Bayer

par M. GRABER, J. EUZEBY et E. BIRGI

RESUME

Les auteurs étudient chez le zébu le pouvoir anthelminthique d'un composé dibenzénique, dérivé nitré de la Salicylanilide, le Bilevon R Bayer.

Il se comporte comme un antidistomien strict. Les doses les plus efficaces sont de 6 mg/kg pour des *Fasciola gigantica* âgées de 6 semaines, de 5 mg/kg pour celles de 8 à 14 semaines et de 3 mg/kg au-delà.

Malheureusement, le Bilevon R qui est, en général, assez bien toléré par le jeune zébu provoque, à la dose de 5 mg/kg, des accidents toxiques graves — voire mortels — chez les animaux âgés et parasités. Dans des régions où le bétail souffre de malnutrition une partie de l'année — ce qui est souvent le cas des zones sahélo-soudaniennes d'Afrique — le médicament, dans cette classe d'âge, ne peut être valablement recommandé.

INTRODUCTION

La Dinitro 3,3' dichloro 5,5' - dihydroxy 2,2' Salicylanilide, encore appelée Niclopholan, Menichlopholan, Bayer M.E. 3625, Bayer 9015 A, Bilevon M, Bilevon R, est connue depuis 1963 (KUTTLER et collab.).

De nombreux essais ont été effectués en Europe (Allemagne, Pologne, Angleterre, Italie), en Amérique (U.S.A. et Mexique) et en Australie. Les espèces concernées sont essentiellement les bovins et les ovins et le parasite en cause *Fasciola hepatica*. Actuellement, les doses préconisées par Bayer (Federmann) vont de 4 à 5 mg/kg chez le mouton et de 3 à 4 mg/kg chez le bœuf, la dose la plus forte étant réservée au traitement de la distomatose aiguë.

En revanche, le pouvoir antidistomien du médicament à l'égard de *Fasciola gigantica*,

douve hépatique fréquente en Afrique et en Asie, s'il a été bien étudié chez le mouton en Turquie d'Asie (GÜRALP, 1967, 1968, 1969) et en Tanzanie (HILDEBRANDT, 1968), ne l'a pas été chez le zébu des zones tropicales. Or, cet animal est très souvent atteint de distomatose hépatobiliaire (BIRGI et GRABER, 1969). En général, assez bien supportée, elle peut dans certaines circonstances devenir grave et provoquer de véritables enzooties, parfois très meurtrières (delta du fleuve Chari - juin 1964).

Aussi, a-t-il paru intéressant de rapporter une série d'observations faites :

— Au Tchad, sur des zébus ou des métis zébus - Kouris, naturellement ou artificiellement infestés par *Fasciola gigantica* et traités au Bilevon R.

— Dans un milieu où les possibilités d'alimentation qualitatives et quantitatives du bétail

sont, du fait d'une saison sèche qui dure plus de 8 mois, mauvaises une grande partie de l'année : il en résulte une diminution sensible de la résistance des animaux aux parasites et aux anthelminthiques.

Une telle situation n'est d'ailleurs pas propre au Tchad : on la retrouve dans la plupart des pays voisins du Sahara et il faut en tenir compte quand il s'agit d'apprécier la valeur d'un médicament souvent destiné à une action de masse qui doit être simple et sans danger.

MATERIEL ET METHODE

1. Médicament et mode d'administration

Le Bilevon R se présente sous la forme de comprimés verts de deux grammes 500 renfermant 300 milligrammes de principe actif.

Il a été administré dans de l'eau « à la bouteille ». Les zébus ont été traités directement, sans mise à la diète préalable qu'il est d'ailleurs illusoire de faire admettre par les Eleveurs africains.

Les doses n'ont pas été répétées.

2. Les animaux

38 animaux au total ont été utilisés en 1968-1969, dont 12 vaches âgées de réforme (1) originaires de Fort-Lamy et de la région de Massakory et 26 bouvillons dont neuf achetés à Bouar en R.C.A.

Les premiers pesaient en moyenne 270 kilogrammes (de 230 à 346 kg) et les seconds 135 kilogrammes (88 à 175 kg).

Plusieurs lots ont été constitués :

	Vaches âgées	Bouvillons
— Essais thérapeutiques		
proprement dits	4	4
— Témoins	5	4
— Essais sur <i>Fasciola</i>		
<i>gigantica</i> immatures	—	7
— Témoins	—	7
— Essais de toxicité	3	4

A l'exception des bouvillons venus de Bouar, l'état des animaux était, dans l'ensemble, médiocre. Au Tchad, deux saisons des pluies (1967 et 1968) déficitaires ont entraîné aux

printemps suivants la raréfaction des ressources fourragères et des pâturages disponibles. Dans les troupeaux la proportion d'animaux maigres était élevée, ce qui a permis, dans des conditions particulièrement sévères - mais non exceptionnelles - de se faire une idée de la toxicité du Menichlophan pour le zébu des zones soudano-sahéliennes d'Afrique noire.

3. Les parasites (tableau n° 1)

Les helminthes recueillis à l'autopsie des animaux traités et témoins provenaient, soit d'infestations naturelles, soit d'infestations expérimentales à partir de métacercaires de *Fasciola gigantica* (11 bouvillons). Ces derniers ont été achetés dans des zones où la distomatose est quasiment inexistante. De plus, des examens coproscopiques étalés sur une semaine (un examen par jour) ont permis d'éliminer les porteurs de Trématodes.

4. Protocole d'expérience

Pour les douves adultes, les Paramphistomides de la panse et les Nématodes, le protocole est demeuré très classique. Il a été décrit dans de précédents articles. Nous n'y reviendrons donc point.

Pour les *Fasciola* immatures, on procède ainsi : les onze bouvillons dont il a été question précédemment ont été infestés avec un nombre variable de métacercaires âgées de 7 à 13 jours. Puis, ils sont placés dans des stalles cimentées et nourris au foin sec (2). Au bout de 41 - 44, 56, 70 et 79 - 94 jours, ils sont traités au Bilevon R, à des doses variables. L'autopsie est effectuée chaque fois quatre jours après l'administration de l'anthelminthique, en commençant par le parenchyme hépatique et en terminant par les canaux biliaires. Il faut opérer très vite. Au fur et à mesure de leur extraction, les jeunes Distomes sont plongés dans de la bile de bœuf ou dans de l'eau tiède à 39° C et leurs mouvements, en cas de survie, sont visibles sous la loupe. Immédiatement après, ils sont fixés au formol : le parasite mort est en complète extension; s'il est encore vivant, il prend un aspect plissé caractéristique.

Les parasites âgés de 6 semaines sont particulièrement difficiles à mettre en évidence.

(1) Métis de bœufs « Kouris » et de zébus « arabes ».

(2) Récolté sur des pâturages dépourvus de limnées.

Tableau n° I
Parasites recueillis à l'autopsie

Espèces parasites	Nombre d'animaux parasités		
	Vaches âgées	Bouvillons	Total
<i>Dicrocoelium hospes</i>	-	8	8
<i>Fasciola gigantica</i>	7	22	29
<i>Paramphistomum microbothrium</i>	7	1	8
<i>Cotylophoron cotylophorum</i>	-	4	4
<i>Carmerius papillatus</i>	2	1	3
<i>Carmerius parvi-papillatus</i>	1	-	1
<i>Schistosoma bovis</i>	8	5	13
<i>Thysaniezia ovilla</i>	1	-	1
<i>Cysticercus bovis</i>	1	2	3
<i>Bosicola radiatus</i>	5	5	10
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	-	1	1
<i>Cooperia sp.</i>	-	1	1
<i>Cooperia punctata</i>	6	8	14
<i>Cooperia pectinata</i>	2	8	10
<i>Haemonchus contortus</i>	1	3	4
<i>Buckleyuris globulosa</i>	-	3	3
<i>Artionema labiato-papillosa</i>	5	6	11
<i>Onchocerca armillata</i>	3	5	8
<i>Onchocerca gutturosa</i>	5	6	11

Lorsqu'ils ont été tués par le médicament, ils se comportent en quelque sorte comme des « corps étrangers » que le foie tend à éliminer rapidement. Un « nodule réactionnel » se forme à l'intérieur duquel le Trématode qui, normalement à cet âge, est blanc-laiteux, semi-transparent, devient opaque, grisâtre et se replie sur lui-même.

L'autopsie terminée, on compte les douves vivantes et les douves mortes recueillies dans le foie de chaque animal traité. La comparaison entre les deux chiffres donne le pourcentage d'efficacité.

Chaque lot est accompagné d'un témoin ayant reçu le même nombre de métacercaires, de manière à situer le niveau de l'infestation, la taille, l'aspect et l'état de maturité des *Fasciola*.

RESULTATS

1. Action sur les Trématodes

1 - 1. Dicrocoelidés, Schistosomidés Paramphistomidés et Gastrothylacidés.

Le Bilevon R, quelle que soit la dose administrée (de 3 à 15 mg/kg), est dépourvu de tout pouvoir anthelminthique à l'égard de *Dicrocoelium hospes* des voies biliaires, de *Paramphistomum microbothrium*, *Cotylophoron cotylophorum* et *Carmerius parvipapillatus* de la panse et de *Schistosoma bovis* des veines hépatiques et mésentériques. Dans tous les cas, les parasites sont retrouvés vivants aux points de localisation et, par rapport aux témoins, on ne note aucune diminution de leur nombre ou de leurs poids⁽³⁾

Ces résultats, tout au moins en ce qui concerne les Paramphistomidés, ne coïncident pas avec ceux obtenus par BORAY (1969) en Australie : cet auteur, chez des moutons hébergeant *Paramphistomum ichikawai*, parvient à éliminer 43 p. 100 des Trématodes adultes en utilisant du Menichlopholan à la dose de 6 mg/kg.

1 - 2. *Fasciola gigantica* adultes des voies biliaires et *Fasciola gigantica* immatures du parenchyme hépatique (tableaux n° 2 et 3).

(3) Paramphistomidés et Gastrothylacidés.

Tableau N° II
Action du Bilevon R sur *Fasciola gigantica* adulte.

Doses (mg/kg)	3	5	15
Nombre d'animaux traités	4	3	1
Nombre d'animaux totalement déparasités	4	3	1
Moyenne du nombre d'oeufs au gramme de matière fécale			
- Avant traitement	53	0	360
- Après traitement	17	10	0
- Le jour de l'autopsie	0	0	0
Nombre de Distomes à l'autopsie			
- Vivant	0	-	-
- Morts	3	-	-
Nombre d'animaux ne présentant pas d'oeufs, mais de fortes lésions à l'autopsie (1)	2	2	-
Efficacité - Pourcentage	Totale	Totale	Totale
Témoins - Moyenne du nombre de douves à l'autopsie	12	12	19

(1) Les autopsies ont été faites 9 et 11 jours après le traitement : les douves ont été chassées, mais les lésions subsistent.

La lecture du tableau n° 2 montre que la dose de 3 mg/kg est capable, en Afrique, de détruire les Distomes de plus de 100 jours.

En revanche, les formes immatures de *Fasciola gigantica* paraissent beaucoup plus résistantes :

- Entre 72 et 87 jours, la dose de 3 mg/kg est insuffisante;
- Entre 56 et 94 jours, 95, 8 à 100 p. 100 des Trématodes (en moyenne 96,8 p. 100) sont tués à 5 mg/kg;
- A 41 - 44 jours, toujours à la même dose (5 mg/kg), le pourcentage n'est plus que de 70 p. 100. Il est nécessaire - s'emb-le-t-il - d'aller au moins jusqu'à 6 mg/kg.

Dans l'espèce bovine, les renseignements que l'on possède ont pour origine des essais réalisés en Europe ou en Amérique (Mexique) sur des animaux porteurs de *Fasciola hepatica*.

Au début, la dose indiquée par Bayer en cas de distomatose chronique était de 2 mg/kg. Les résultats ont été médiocres (ZARNOWSKI et collab. 1967). Elle a été augmentée jusqu'à 3 - 4 mg/kg. Les avis divergent. Pour certains, le médicament est très actif (LOHRENGEL et

collab., 1966; GRÜNDER et REDLICH, 1967). Pour d'autres, il le serait un peu moins et de façon irrégulière (de 28 à 88 p. 100, selon les lots : ZARNOWSKI et collab., 1966 et 1967). LEINATI et collab., (1965) voient le nombre d'oeufs diminuer de plus de 50 p. 100, cinq jours après un traitement à 4 mg/kg.

Actuellement, la dose retenue par les auteurs allemands est de 3 mg/kg (FEDERMANN, REUSS et BROZEIT, 1968), dose que l'on peut recommander également en Afrique.

Il n'en est pas de même pour *Fasciola hepatica* immature. D'après FEDERMANN, à 2 mg/kg, le Bilevon R est sans effet, sauf sur les douves de 10 - 12 semaines (80 p. 100). A 4 mg/kg, les taux d'efficacité sont respectivement de 60 - 70 p. 100, 6 à 8 semaines après l'infestation expérimentale et de 90 - 100 p. 100 10 à 12 semaines plus tard. La dose de 4 mg/kg est jugée satisfaisante par le fabricant et c'est elle qui est préconisée au cours de la période prépatente de la maladie.

En milieu tropical, la dose d'attaque chez le zébu infesté par *Fasciola gigantica* de moins

Tableau N° III
Action du Bilevon R sur *Fasciola gigantica* immature

Bouillon N°	Nombre de métacercaires administrées	Age des douves (en jours)	Doses mg/kg	Nombre de douves à l'autopsie	Taille des parasites (en mm)	Efficacité Pourcentage	Nombre de douves à l'autopsie	Taille des parasites (en mm)
40	200 (1)	41	6	9 mortes	5,5-7x1	totale	-	-
39	200 (1)	40	-	-	-	-	6	5,5-7x1
41	100 (1)	44	5	(7 mortes (3 vivantes	8,5-10,5 x 1-2	70 p.100	-	-
44	100 (1)	44	-	-	-	-	11	8,5-10,5x1-2
29	500 (2)	56	5	(95 mortes (1 vivante	8-12x112 -2,5	98,9 "	-	-
25	500 (2)	57	-	-	-	-	165	10-16x1,5-2,5
32	500 (2)	70	4	213 mortes	13-22x2,5	totale	-	-
31	500 (2)	88	-	-	-	-	79	-
11	3.000 (3)	74-86	5	(862 mortes (38 vivantes	13x25- 2-4	95,8p.100	-	-
10	3.000 (3)	77-92	-	-	-	-	586	26-31 x3-3,5
1	1.000 (3)	79-94	5	225 mortes	20-36 x 4-4,5	totale	-	-
3	1.000 (3)	54-69	-	-	-	-	92	-
4	1.500 (3)	72-87	3	(359 vivantes (64 mortes	12-30 x 2-4,5	15,1	-	-
7	1.500 (3)	80-94	-	-	-	-	216	27-35 x 3,5-4

- (1) Métacercaires provenant de Limnées recueillies sur les bords du lac de Fianga;
(2) Métacercaires provenant de Limnées élevées au laboratoire;
(3) Infestations en deux fois à 12-15 jours d'intervalle, destinées à contrôler les possibilités de réinfestation des animaux.

de 8 semaines sera au minimum de 6 mg/kg; 8 à 14 semaines après l'infestation, elle ne sera plus que de 5 mg/kg et de 3 mg/kg au-delà.

2. Action sur *Cysticercus bovis* (muscles)

Elle est nulle, même à des doses très fortes (15 et 20 mg/kg).

3. Action sur les Nématodes

Le médicament, quelle que soit la dose administrée, est totalement inefficace à l'égard d'*Haemoncus contortus*, de *Cooperia punctata*, de *Cooperia pectinata* et de diverses Filaires du péritoine, du ligament cervical et de l'aorte.

Sur les oesophagostomes adultes du cæcum, le Bilevon R fait preuve d'une certaine activité qui varie en fonction de la dose utilisée :

- 46 p. 100 à 3 mg/kg;
- 0 p. 100 à 5 mg/kg;
- 100 p. 100 à 10 mg/kg;
- 0 p. 100 à 15 mg/kg.

Les résultats, trop irréguliers, ne méritent pas d'être pris en considération.

MODE D'ACTION

Le Menichlopholan agit rapidement sur les

douves qui sont tuées vers le 3^e ou 4^e jour : d'où possibilité, lors d'infestation expérimentales, de réduire le délai entre le jour du traitement et le jour où l'animal est sacrifié.

A la dose de 3 mg/kg, les douves mortes sont expulsées lentement. Au bout de 8-9 jours, il en reste un certain nombre dans la vésicule et les canaux biliaires. Elles sont en extension, verdâtres, gélatineuses, plus ou moins transparentes. 11-12 jours après le traitement, elles ont toutes disparu du foie.

Il est bon de souligner que les *Fasciola gigantica* trouvées dans le foie sont bourrées d'œufs et que ceux-ci ne sont pas atteints par l'anthelminthique : mis à incuber, ils donnent naissance à des *miracidium* qui se développent normalement (GÜRALP, 1969).

Il en résulte qu'un animal traité ne pourra être mis sur un pâturage neuf qu'au bout de 10 jours : c'est un gros inconvénient.

TOXICITE

Des doses progressivement croissantes ont été administrées à divers groupes d'animaux d'âge différent :

Doses mg/kg	Mortalité		Observations
	Bouillons	Vaches âgées	
3	0 sur 3	0 sur 2	—
4	0 sur 1		—
5	0 sur 6	0 sur 1	Diarrhée violente; paralysie; la vache âgée doit être abattue
6	0 sur 1	—	—
8	—	0 sur 1	—
10	—	1 sur 2	Diarrhée; coliques; le second animal doit être abattu
15	0 sur 2	1 sur 1	—
20	0 sur 1	—	—
25	1 sur 1	—	—

Les réactions sont dissemblables :

Les bouvillons résistent, dans l'ensemble, assez bien. Entre 5 et 20 mg/kg, on observe dans les jours qui suivent l'administration de l'antidistomien, une certaine accélération de la respiration, une baisse de l'appétit et un ramollissement des fèces avec ou sans diarrhée. Ces signes, au demeurant discrets, durent le jour, puis s'estompent peu à peu.

Par contre, les vieux animaux maigres - même à l'époque favorable (hiver) - supportent beaucoup moins bien l'anthelminthique. Dès 5 mg/kg, des incidents se produisent : inappétence, prostration, diarrhée⁽⁴⁾ profuse, violente, nauséabonde qui souille les murs loin derrière; paralysie. Les animaux, incapables de se relever, doivent être abattus.

A 10 et 15 mg/kg, les manifestations — plus violentes — sont de même nature. Par contre, la dose de 8 mg/kg a été bien tolérée.

En fin de saison sèche (mai - juin), la résistance des zébus baisse encore. Les accidents deviennent spectaculaires et la mort survient rapidement (2 jours à 10 mg/kg).

Le Bilevon R peut donc, en milieu tropical sec, être recommandé dans le traitement de la distomatose des jeunes; par contre, chez les animaux âgés, les doses thérapeutiques (3 à 6 mg/kg) et les doses déjà toxiques dans certains cas (5 à 10 mg/kg) se chevauchent étroitement. Or, dans les pays voisins du Sahara, le pourcentage de vaches âgées sous alimentées est, dans le troupeau, important et, quelle que soit la saison, des accidents toxiques — parfois mortels — sont susceptibles de se produire. De plus, ce sont les zébus de cette classe d'âge qu'il importe de traiter en priorité, car ce sont eux qui hébergent le plus de Distomes (taux d'infestation moyen au Tchad 35 - 40 p. 100 contre 3 p. 100 chez les bouvillons).

En milieu tropical humide (R.C.A. par exemple), il ne semble pas en être de même : la distomatose sévit à des taux beaucoup plus élevés tant chez les bouvillons (32 p. 100) que chez les adultes (62 p. 100). En outre, une saison sèche moins longue qu'en zone soudano-sahélienne limite les effets de la sous-alimen-

tation. Il est possible que, dans ces conditions, le Bilevon R puisse être utilisé sans trop de risque. Encore faut-il le démontrer.

Le médicament paraît mieux toléré par le bétail des zones tempérées⁽⁵⁾. A 3 - 4 mg/kg, le taux des transaminases hépatiques n'est pas perturbé. Chez certaines bêtes, on remarque temporairement une accélération du rythme respiratoire et du rythme cardiaque, ainsi que de l'hyperhydrose. Il n'y a pas de diarrhée (ZARNOWSKI et Collab., 1967).

A partir de 8 mg/kg, on observe une augmentation passagère du S G O T (GRÜNDER et REDLICH, 1967).

Les signes d'intoxication aiguë avec mortalité apparaissent à partir de 16 mg/kg.

CONCLUSIONS

En milieu tropical sec, le Dinitro 3,3' dichloro 5,5' dihydroxy 2,2' Salicylanilide ou Bilevon R est actif uniquement sur *Fasciola gigantica* du zébu, à l'exclusion de *Dicrocoelium hospes*, de *Paramphistomum microbathrium*, *Caromyerius papillatus*, *Schistosoma bovis* et la plupart des Nématodes gastro-intestinaux.

Dans les cas de distomatose hépatobiliaire, les doses recommandées sont de 6 mg/kg pour les *Fasciola* de 8 semaines, de 5 mg/kg pour celles de 8 à 14 semaines et de 3 mg/kg au-delà.

Dans les conditions du Tchad, (BIRGI et GRABER, 1965) et, plus généralement partout où en Afrique sub-saharienne règnent des conditions climatiques analogues, les doses de 5 et 6 mg/kg pourraient s'appliquer à la phase prépatente de la maladie, qui, « grosso modo » va de décembre à juin, tandis que le reste du temps la dose de 3 mg/kg suffit.

Le médicament tue rapidement les Trématodes mûrs, mais leur expulsion est lente et demande au moins 10 jours.

La toxicité de l'antidistomien est différente selon que l'on s'adresse à de jeunes ou à de vieux animaux. Si, dans le premier cas, le Bile-

(4) Liée à des modifications morphologiques de l'intestin et l'œdème des villosités (ROSKOWSKI et Collab., 1967).

(5) Jeunes de plus de 6 mois - femelles gravides ou « fatiguées » (GRÜNDER et REDLICH, 1967).

von R est assez toléré, dans le second, des accidents toxiques entraînant l'abattage des animaux sont susceptibles de se produire dès 5 mg/kg.

Les doses léthales et les doses thérapeuti-

ques se chevauchent alors étroitement, ce qui limite l'emploi de l'anthelminthique dans les régions où le nombre de vieux animaux parasités et sous-alimentés — donc moins résistants — est élevé.

SUMMARY

Treatment, in tropical Africa, of zebu cattle infected with mature and immature *Fasciola gigantica* Anthelmintic activity of Bilevon R, Bayer

The anthelmintic power of a Dibenzene nitrated compound, derived from the Salicylanilide, the Bilevon R, is studied by the authors.

It behaves as a strict fasciolicide. The most effective doses are 6 mg/kg for *Fasciola gigantica* six weeks old, 5 mg/kg for those eight to fourteen weeks old and 3 mg/kg beyond.

Unhappily, Bilevon R, generally well tolerated by young zebu cattle, causes, at 5 mg/kg, serious nay fatal accidents on old and parasited animals.

In the countries where livestock suffers of malnutrition during a great part of the year — that is the case of many sahelo-sudanian zones of Africa — the anthelmintic validly cannot be recommended in this class of age.

RESUMEN

Ensayos de tratamiento, en Africa tropical, de la distomatosis hepato-biliar con *Fasciola gigantica* del cebú. Valor del Bilevon R Bayer

Los autores estudian en el cebú el poder antihelmintico de un compuesto dibenzenico, derivado nitrado de la Salicylanilida, el Bilevon R Bayer.

Se comporta como un medicamento antidistoma estricto. Son de 6 mg/kg las dosis más activas para *Fasciola gigantica* de 6 semanas de edad, de 5 mg/kg para de 8 o 14 semanas de edad y de 3 mg/kg allende.

Desgraciadamente, el Bilevon R que generalmente se tolera bastante bien por el joven cebú, provoca, en la dosis de 5 mg/kg, accidentes toxicos importantes hasta mortales en los animales de edad y parasitados. En regiones en las cuales el ganado sufre de una alimentación restringida durante una parte del año — lo que se encuentra a menudo en zonas sahelo-sudanesas de Africa — no se puede recomendar valederamente el dicho medicamento para este grupo de edad.

BIBLIOGRAPHIE

- BIRGI (E.) et GRABER (M.), « Mollusques pulmonés d'eau douce basommatophores, vecteurs au Tchad d'affections parasitaires du bétail. Leur élevage au laboratoire », *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1969, **22** (3): 393-408.
- BORAY (J.-C.), « Experimental fascioliasis in Australia », *Adv. Parasit.*, 1969, **7**: 95-210.
- BORAY (J. C.), « The anthelmintic efficiency of Niclosamide and Menichlopholan in the treatment of intestinal Paramphistomosis in sheep », *Aust. vet. J.*, 1969, **45** (3): 133-4.
- EUZEBY (J.), « Données modernes concernant le traitement et la prophylaxie des helminthoses », *Rev. Méd. vét.*, 1968, **119** (5): 475-516.
- FEDERMANN (M.), « Investigations on the effect of Bilevon M et R against *F. hepatica* in sheep and cattle », *Vet. Med. Abt. Farben Bayer Ag* (non publié).
- GIBSON (T.E.), « Advances in veterinary anthelmintic medication », *Adv. Parasit.* 1969, **7**: 349-73.
- GRÜNDER (H. D.), REDLICH (G.), « Untersuchungen über die Verträglichkeit und wirksamkeit von Bilevon M Bayer beim Ieberegelbefall (*Fasciola hepatica*) des Rindes », *Dt. tierärztlt. Wschr.*, 1967, **74** (24): 641-4.
- GÜRALP (N.), « Activity of Bayer 9.015 against *Fasciola gigantica* in sheep », *Vet. Fak. Derg. Ankara Univ.*, 1967, **13** (4): 354-8.
- GÜRALP (N.), « Veterinar hekimlikte anthelmintiklerle tedavide son gelismeler », *Turk. Vet. Hekim. Dern. Derg.*, 1968, **38** (4): 4-7.
- GÜRALP (N.), « Lutte en Turquie contre *Fasciola gigantica* avec le Bayer 9.015 (Bilevon) », *Vet. Med. Nachr.*, 1969 (1): 65-74.
- HIL DE BRANDT (J.), « Die wirsamkeit von Bilevon M gegen unreife und geschlechtsreife stadien von

- Fasciola gigantica* » in Künstlich infizierten Schafen Berl. Münch. tierärztl. Wschr., 1968, **81** (4) : 66-9.
- KUTTLER (K.L.), MATTHEWS (N.J.), MARBLE (D.W.), « Comparative therapeutic efficacy of Carbon tetrachlorid, Hexachlorethane and ME 3625 in *Fasciola hepatica* in sheep », *Am. J. vet. Res.*, 1963, **24** : 52-8.
- LEINATI (L.), CERIOLI (A.), CECCARELLI (D.E.), BONOMI (E.), « Il trattamento della distomatosi epatica bovina con Bayer 9.015 », *Atti. Soc. Ital. Sci. Vet.*, 1965, **19** : 441-4.
- LOHRENGEL (F.), SONNTAG (E.), TARAZENA (E.M.), « Feldversuche mit Bilevon M zur behandlung der Fascioliasis (*F. hepatica*) bei Rind, Schaf und Ziege in Mexico », *Vet. Med. Nachr.*, 1966 (3) : 180-3.
- REUSS (U.), BROZEIT (H.E.), « Möglichkeiten der großflächigen Leberegel bekämpfung », *Tierärztl. Umsch.*, 1968, **23** : 403-9.
- ROSKOWSKI (J.), KRAUSS (S.), ZALEWSKA (E.), « Action of Fasciolicidal drugs on the vit. B content, Histology and Histochemistry of internal organs of rats II. Bilevon or Bayer 9.015 », *Wiad. Parazyt.*, 1967, **13** (2-3) : 243-6.
- ZARNOWSKI (E.), CHOWANIEC (W.), DARSKI (J.) et Collab., « Studies on therapy of Fascioliasis in cattle. III. - Hexachlorophen (Bilevon Bayer) and 2,2'-Dichlor-4,4'-Dinitro-1,1'-dioxy diphenyl (Bilevon M. Bayer) », *Wiad. Parazyt.*, 1964, **10** (4-5) : 483 (en polonais).
- ZARNOWSKI (E.) et Collab., « Badania nad terapia choroby motyliczej u bydla Medycyna Wet. », 1966, **22**, 577.
- ZARNOWSKI (E.), CHOWANIEC (W.), DARSKI (J.) et Collab., « Investigations on the anti-liver fluke therapy II. - Hexachlorophen, Bilevon 9.015 (Bayer) combined and preimaginal therapy », *Acta Parasit. Pol.* 1967, **14** (29) : 279-85.