



HAL
open science

Activité létale du benzamido-2 nitro-5 thiazole et de ses dérivés sur *Lymnaea peregra ovata* Müller (Mollusque pulmoné) et *Gammarus pulex pulex* L (Crustacé amphipode)

Philippe Vignoles, Gilles Dreyfuss, Daniel Rondelaud

► To cite this version:

Philippe Vignoles, Gilles Dreyfuss, Daniel Rondelaud. Activité létale du benzamido-2 nitro-5 thiazole et de ses dérivés sur *Lymnaea peregra ovata* Müller (Mollusque pulmoné) et *Gammarus pulex pulex* L (Crustacé amphipode). *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1991, 22 (4), pp.359-363. hal-00902039

HAL Id: hal-00902039

<https://hal.science/hal-00902039>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Activité létale du benzamido-2 nitro-5 thiazole et de ses dérivés sur *Lymnaea peregra ovata* Müller (Mollusque pulmoné) et *Gammarus pulex* *pulex* L (Crustacé amphipode)

P Vignoles¹, G Dreyfuss^{1,*}, D Rondelaud²

¹ Faculté de pharmacie, laboratoire de parasitologie;

² Faculté de médecine, laboratoire d'histologie, 2 rue de docteur Raymond Marcland,
87025 Limoges, France

(Reçu le 26 février 1991; accepté le 14 juin 1991)

Résumé — Le but du travail est l'étude *in vitro* de la toxicité du benzamido-2 nitro-5 thiazole et de 3 dérivés chez *Lymnaea peregra ovata* et *Gammarus pulex pulex*. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux relevés avec un produit de référence, le niclosamide. La détermination de la concentration de produit pour laquelle on observe une mortalité de 50% (CL₅₀) a été utilisée pour quantifier l'efficacité de ces composés à 24, 48, 72 et 96 h. Les produits ont une toxicité importante vis-à-vis des Mollusques. L'effet molluscicide a été supérieur à l'activité gammaricide. La présence d'un atome d'halogène en position *ortho* a induit une diminution de la toxicité par rapport au produit non substitué.

écotoxicologie / *Gammarus pulex* / *Lymnaea peregra* / molluscicide

Summary — Lethal activity of benzamido-2 nitro-5 thiazole (BNT) and derived compounds against *Lymnaea peregra ovata* Müller (Mollusca: Pulmonata) and *Gammarus pulex pulex* L (Crustacea: Amphipoda). The toxicity of benzamido-2-nitro-5-thiazol (BNT) and 3 derivatives was studied on *Lymnaea peregra ovata* and *Gammarus pulex pulex*. These results were compared with the toxicity obtained by application of a basic product, niclosamide. The evaluation of LC₅₀ (50% lethality concentration) was studied to evaluate the toxicity of each product after 4 different assay periods: 24, 48, 72 and 96 h. The compounds had a high toxicity against snails. Molluscicidal effect was higher than the lethal activity against Crustacea. The *ortho* substitution decreased the toxicity of products compared with BNT.

ecotoxicology / *Gammarus pulex* / *Lymnaea peregra* / molluscicidal compound

* Correspondance et tirés-à-part

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, les chercheurs ont proposé des moyens de lutte contre les hôtes intermédiaires des parasites, en particulier contre les Mollusques. Les molécules utilisées contre ces derniers sont d'origine minérale ou organique. Le choix de ces produits dépend de plusieurs critères de sélection (Gayral et Cavier, 1977; Lévêque, 1990).

La difficulté consiste à trouver un molluscicide qui soit d'une bonne efficacité contre les limnées et d'un coût abordable. Parmi les produits proposés, le benzamido-2 nitro-5 thiazole (BNT) et ses dérivés semblent correspondre à ces objectifs comme en témoignent 2 études sur la toxicité des produits vis-à-vis de différentes espèces animales (Cavier *et al*, 1978; Madulo-Leblond *et al*, 1981).

Les résultats obtenus avec 8 dérivés du BNT ont fait l'objet de 2 notes antérieures (Vignoles *et al*, 1990a; Vignoles *et al*, 1990b). La présente publication leur fait suite en rapportant l'étude d'efficacité réalisée avec de nombreux dérivés sur *Lymnaea peregra ovata* Müller, Mollusque intervenant accidentellement dans le cycle de développement d'un parasite, *Fasciola hepatica* L (Kendall, 1950; Busson *et al*, 1982), et sur *Gammarus pulex pulex* L, Crustacé faisant partie de la faune associée.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les produits utilisés sont des dérivés du BNT et diffèrent entre eux par les substituants du cycle benzénique. Ces derniers sont, soit des halogènes, soit le groupement acétoxy. Les différents produits utilisés sont BNT; chloro-2, fluoro-6 BNT; bromo-2 BNT; acétoxy-2 BNT (nitazoxanide).

Ces dérivés sont des bases faibles. Ils sont lipophiles et instables à la lumière (Debord *et al*, 1988; Clédât *et al*, 1989).

La toxicité de ces produits a été comparée à celle d'un produit de référence, le niclosamide.

Le matériel biologique, le protocole expérimental et l'expression des résultats ont été décrits dans les notes précédentes (Vignoles *et al*, 1990a; 1990b).

RÉSULTATS

Aucune mortalité n'est apparue chez les témoins et chez les animaux soumis au PEG 400 au cours des 96 h d'expérience.

Efficacité des produits (tableaux I et II)

La toxicité de tous les produits a augmenté en fonction du temps de contact.

Chaque produit a eu une efficacité qui variait suivant l'espèce étudiée. Certains composés (chloro-2, fluoro-6 BNT, acétoxy-2 BNT) ont une toxicité plus faible chez *G p pulex* que chez *L p ovata* tout au long de l'expérience. Dans le cas du bromo-2 BNT, il a été possible de noter le phénomène inverse. L'activité gammaricide du BNT a été supérieure jusqu'à la 48^e h d'intoxication, puis inférieure à l'efficacité molluscicide.

Les 3 produits ayant un substituant en position *ortho* possédaient les toxicités les plus faibles. Sur l'ensemble de l'expérience, l'acétoxy-2 BNT a eu la toxicité la plus faible, quelle que soit l'espèce.

Dans la famille du BNT, le produit non substitué a été le plus efficace. De plus cette toxicité fut comparable à celle du niclosamide à la 96^e h de contact.

Le niclosamide a été le produit le plus molluscicide. Le BNT apparaît plus gammaricide que le produit de référence.

Tableau I. Intoxication des limnées en fonction du produit étudié et du temps de contact.

Produits	Temps d'exposition (h)			
	24	48	72	96
	pCL ₅₀ ^a (écart type)			
BNT ^b	< 5 (...)	5,69 (0,62)	6,16 (1,00)	6,92 (1,82)
Bromo-2 BNT	< 5 (...)	5,08 (0,55)	5,40 (0,47)	5,65 (0,53)
Chloro-2, fluoro-6 BNT	5,01 (1,90)	5,33 (1,90)	5,61 (2,21)	5,86 (1,85)
Acétoxy-2 BNT	5,13 (0,10)	5,16 (0,11)	5,17 (0,12)	5,18 (0,25)
Niclosamide	6,60 (0,21)	6,80 (0,28)	6,91 (0,31)	6,99 (0,28)

^a pCL₅₀ = -log CL₅₀. La CL₅₀ est la concentration (en mol/l) de produit toxique pour laquelle la mortalité des limnées est de 50%. Effectif : n = 40; ^b benzamido-2 nitro-5 thiazole.

DISCUSSION

Les résultats obtenus ci-dessous complètent ceux présentés précédemment (Vignoles *et al.*, 1990a; 1990b). Ils permettent de confirmer que la substitution du cycle benzénique n'est pas indispensable pour obtenir une toxicité notable.

Parmi tous les produits étudiés, certains tels que le dichloro-3,4 BNT et le dichloro-3,5 BNT sont plus efficaces sur les limnées et les gammarés que le niclosamide. Leur utilisation à de faibles concentrations va dans le sens des critères de sélection d'un bon molluscicide (Lévêque, 1990). Le risque de rémanence serait diminué en raison de leur instabilité à la lumière et de

Tableau II. Intoxication des gammarés en fonction du produit étudié et du temps de contact.

Produits	Temps d'exposition (h)			
	24	48	72	96
	pCL ₅₀ ^a (écart type)			
BNT ^b	5,68 (0,29)	5,77 (0,34)	5,81 (0,33)	5,86 (0,35)
Bromo-2 BNT	5,46 (0,15)	5,67 (0,17)	5,71 (0,15)	5,76 (0,15)
Chloro-2, fluoro-6 BNT	4,66 (0,45)	5,08 (0,30)	5,19 (0,26)	5,29 (0,25)
Acétoxy-2 BNT	<3 (...)	3,74 (0,41)	4,08 (0,23)	4,26 (0,23)
Niclosamide	5,33 (0,38)	5,49 (0,55)	5,69 (0,49)	5,83 (0,44)

^a pCL₅₀ = -log CL₅₀. La CL₅₀ est exprimée en mol/l. Effectif : n = 40; ^b benzamido-2 nitro-5 thiazole.

leur accumulation plus faible dans le milieu naturel. Les produits de dégradation ne sont pas encore isolés à l'heure actuelle, mais des expériences complémentaires réalisées avec *Euglena gracilis* Klebs (Vignoles, 1990) suggèrent que les résidus seraient peu toxiques, voire inoffensifs.

Les produits possédant une forte activité molluscicide sont généralement bisubstitués et ont un atome d'halogène en position *mé*ta. Les meilleurs gammaricides sont également bisubstitués, mais l'halogénéation en *mé*ta est moins importante que chez les limnées. Dans le cadre de ces expériences, la position *ortho* est souvent défavorable à l'efficacité des produits.

La plupart de nos résultats concordent avec les données rapportées par Madulo-Leblond *et al* (1981) chez 3 espèces de Mollusques : *Biomphalaria glabrata* Say, *Bulinus globosus* Morelet et *Bulinus forskali* Ehrenberg. Le dichloro-3,4 BNT et le dichloro-3,5 BNT ont la plus forte activité molluscicide chez les 3 Pulmonés précités et chez *L. p. ovata*. Les moins efficaces sont également l'acétoxy-2 BNT et le chloro-2, fluoro-6 BNT. Les autres produits montrent de légères variations de leur efficacité et ces dernières doivent être rapportées à l'espèce de Mollusque étudié et à son stade de vie au moment des essais.

La comparaison de nos résultats avec ceux de Cavier *et al* (1978) et de Madulo-Leblond *et al* (1981) révèle qu'un produit donné ne présente pas de différence nette d'efficacité en fonction des différentes espèces animales soumises à l'expérimentation (CL > 90% correspond à 3,14 $\mu\text{mol/l}$ pour le dichloro-3,5 BNT chez les 3 Mollusques précités).

Cette analyse permet également d'émettre l'hypothèse qu'il pourrait exister une relation entre l'efficacité de certains produits et l'embranchement auquel appar-

tiennent les espèces animales. Le dichloro-3,4 BNT possède une forte activité molluscicide et une faible toxicité sur les Helminthes (Cavier *et al*, 1978). L'activité de l'acétoxy-2 BNT est inverse avec une efficacité sur *Hymenolepis nana* Siebold (Plathelminthe) supérieure à celle du niclosamide et une faible toxicité vis-à-vis des Pulmonés étudiés (Cavier *et al*, 1978).

Il est nécessaire de confirmer ces premiers résultats par des expériences, dans des conditions semi-naturelles, sur les limnées ou les gammares élevés en bacs standards et soumis aux facteurs du milieu extérieur. Nous nous proposons d'aborder ce point dans un travail ultérieur.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Dr Debord, de la faculté de médecine de Limoges, pour son aide, le Pr Demerseman et ses collaborateurs (Institut Curie, URA CNRS n° 1387-P) pour la fourniture des dérivés du BNT et les laboratoires Roger-Bellon pour l'obtention du niclosamide.

RÉFÉRENCES

- Busson P, Busson D, Rondelaud D, Pestre-Alexandre M (1982) Données expérimentales sur l'infestation des jeunes de cinq espèces de limnées par *Fasciola hepatica* L. *Ann Parasitol Hum Comp* 57, 555-563
- Cavier R, Gayral P, Guillaumel J, Clavel JM, Demerseman P, Royer R (1978) Recherches sur les dérivés nitrés d'intérêt biologique. XVI. Relations entre structures et activités protozoocides, anthelminthiques et molluscicides dans la série du benzamido-2 nitro-5 thiazole. *Eur J Med Chem* 13, 539-543
- Cledat D, Debord J, Penicaut B (1989) Basicité et lipophilie de quelques dérivés du benzamido-2 nitro-5 thiazole. *Analisis* 17, 398-400
- Debord J, Frayssé JL, Penicaut B (1988) Étude spectrophotométrique de la basicité de quel-

- ques dérivés du benzamido-2 nitro-5 thiazole. *Analisis* 16, 519-522
- Gayral P, Cavier R (1977) Actualité et perspectives d'avenir des molluscicides. In: *Actualité en chimie thérapeutique*, 5^e série. Société de chimie thérapeutique, Paris, 177-209
- Kendall SB (1950) Snail hosts of *Fasciola hepatica* in Britain. *J Helminthol* 24, 63-74
- Lévêque C (1990) Impact de la lutte antivectorielle sur l'environnement aquatique. *Proceedings ICOPA VII, Paris, 20-24 août 1990. Ann Parasitol Hum Comp* 65, Suppl 1, 119-124
- Madulo-Leblond G, Gayral P, Guillaumel J, Clavel JM, Demerseman P, Royer R (1981) Recherches sur les dérivés nitrés d'intérêt biologique. XXIII. Nouvelles données relatives aux propriétés molluscicides des dérivés halogénés du benzamido-2 nitro-5 thiazole. *Eur J Med Chem* 16, 267-270
- Vignoles P (1990) Toxicité du benzamido-2 nitro-5 thiazole et de onze dérivés sur *Lymnaea peregra ovata* Müller, *Gammarus pulex pulex* L et *Euglena gracilis* Klebs. Relations structure-activité quantitatives. Thèse doct univ Limoges, sci nat, n° 46, 131 p
- Vignoles P, Dreyfuss G, Cledat D, Debord J, Penicaud B, Rondelaud D (1990a) Lutte antivectorielle dans la distomatose à *Fasciola hepatica* L I. Relation structure-activité quantitative de composés molluscicides sur *Lymnaea peregra ovata* Müller. *Bull Soc Fr Parasitol* 8, 119-125
- Vignoles P, Dreyfuss G, Lajugie JP, Penicaud B, Rondelaud D, Vincent M (1990b) Lutte antivectorielle dans la distomatose à *Fasciola hepatica* L. II. Toxicité *in vitro* de quelques dérivés molluscicides du benzamido-2 nitro-5 thiazole et de ses dérivés sur *Gammarus pulex pulex* L. *Bull Soc Fr Parasitol* 8, 271-276