

262371



WHO/Vector Control/3
WHO/Mal/347
2 juillet 1962

ORIGINAL : ANGLAIS

ETUDE DE LA TOXICITE DU FENTHION
(thiophosphate O-(méthylmercapto-4 méthyl-3 phényl) O,O-diméthylque)
POUR LES MAMMIFERES

par

Jean I. Francis et J. M. Barnes¹
Toxicology Research Unit,
Medical Research Council Laboratories,
Woodmansterne Road,
Carshalton, Surrey

Le fenthion (thiophosphate O-(méthylmercapto-4 méthyl-3 phényl) O,O-diméthylque)² est un insecticide organo-phosphoré à effet rémanent mis au point par Schrader (1960); il a fait ses preuves dans la lutte contre les moustiques anophèles vecteurs du paludisme. Des études préliminaires entreprises sous les auspices de l'OMS ont montré qu'il peut être employé pour constituer des dépôts durables sur différents types de surface; ces mêmes travaux ont permis de constater au Nigéria que quelques-uns des occupants des habitations ainsi traitées présentaient une nette diminution d'activité de la cholinestérase du sang complet (Elliott & Barnes, 1962).

D'autres recherches effectuées au Nigéria ont confirmé cette diminution d'activité de la cholinestérase et révélé qu'elle concernait seulement l'enzyme contenu dans le plasma (Taylor, 1961).

¹ Recherches effectuées pour le compte et avec le concours de l'Organisation mondiale de la Santé, Genève.

² Ce produit est également connu sous d'autres noms parmi lesquels : Baytex, Bayer 29 493.

Il existe très peu de publications concernant la toxicité du fenthion pour les animaux de laboratoire; pour le rat, la DL_{50} correspondant à une seule absorption par voie buccale est évaluée à 250 mg/kg (Schrader, 1960). Dans un rapport inédit, Dubois & Leighton (1959) indiquent pour les souris, les rats et les cobayes, des DL_{50} approximatives et nous comparerons plus loin leurs chiffres avec ceux que nous avons obtenus. Ces mêmes auteurs notent également que le fenthion (I) n'exerce qu'une faible action inhibitrice sur la cholinestérase et supposent que, chez les mammifères, le fenthion est métabolisé pour donner le phosphate correspondant (VI). Cependant, quand on étudie la toxicité de cet insecticide, il faut tenir compte de l'oxydation qui peut se produire au niveau de la liaison thioéther et aboutir à la formation des sulfoxyde (II) et sulfone (IV) correspondants. Schrader (communication personnelle) pense que cette réaction se produit de préférence à ce point et avant la transformation du thiophosphate en phosphate (III et V). Des expériences comparatives ont donc été faites avec le fenthion lui-même et les sulfoxyde et sulfone qui lui correspondent. On trouvera les formules des divers composés dans le tableau 1. Le composé VI peut être préparé en laboratoire; oxydé dans l'organisme, il donne le composé III, mais Schrader considère comme improbable qu'il puisse se produire une transformation de I en VI dans l'organisme des mammifères.

Le présent document décrit des observations faites sur des animaux de laboratoire et analyse leurs résultats en fonction des dangers que pourrait présenter le fenthion pour la santé de ceux qui l'appliquent selon les méthodes classiques dans les habitations ou autres locaux.

Matériels et méthodes

Pour la plupart des expériences, on a utilisé du fenthion technique (pur à 96,5 %) fourni par l'OMS. Les échantillons de corps purs (composés I à VI du tableau 1) nous ont été donnés par le Dr G. Schrader.

Voici la liste des animaux qui ont été soumis aux expériences et l'indication de la nourriture qu'ils ont reçue :

Rats	M & F	150-250 g	Albinos, Porton	Aliment 41B (Bruce & Parkes, 1957)
Souris	M & F	18-25 g	Swiss, TO NIMR, Mill Hill	Aliment 41B "
Cobayes	M	600-900 g	Hybrides	Aliment SGI en boulettes (Short & Gammage, 1959)
Lapins	M	2-2,8 kg	Hybrides	Aliment SGI en boulettes (Short & Gammage, 1959)
Poules	F	500 g & 2 kg	Rhode Islande x Light Sussex	Boulettes Grower

Pour l'administration du fenthion par voie buccale, on a utilisé, sauf indication contraire, une solution dans l'huile d'arachide qui a été introduite dans l'estomac des animaux au moyen d'un tube. Lorsque les expériences ont comporté une administration prolongée par voie buccale, la solution a été mélangée à la nourriture en poudre 41B (10 ml/kg) et servie aux animaux dans des gamelles.

L'application percutanée du produit non dilué a été faite sur la peau préalablement tondu du dos des animaux. Après l'application, les rats ont été enfermés pendant 6 heures dans de petites cages en fil de fer pour qu'ils ne puissent lécher l'insecticide; pour la même raison, on a mis aux lapins des colliers en carton. Pendant la durée des expériences, tous les animaux ont été installés dans des cages séparées.

L'activité de la cholinestérase des tissus et du sang a été déterminée par la méthode d'Aldridge & Barnes (1961). Pour la mesure de l'action inhibitrice des composés par la méthode d'Aldridge (1960), on a mis les divers composés en solution dans le diméthylformamide. Les animaux ont été tués par le gaz d'éclairage.

Les valeurs des DL_{50} et leurs intervalles de confiance ont été établis par la méthode de Weil (1952).

Résultats

a) Tableau général de l'effet toxique

1. Administration par voie buccale

Le tableau 2 donne pour différentes espèces les valeurs approchées des DL_{50} pour une dose unique. Jusqu'à 1000 mg/kg, les cobayes examinés ont été réfractaires aux effets toxiques et, après administration d'une dose de 800 mg/kg, le remplacement de l'huile d'arachide par le solvant utilisé par Dubois & Leighton n'a pas augmenté la toxicité. On a cependant constaté chez 3 cobayes sacrifiés 48 heures après ingestion d'une dose de 800 mg/kg une diminution moyenne de l'activité de la cholinestérase du plasma et des globules rouges de 78 % et 51 % respectivement. La réaction des cobayes au parathion était normale : une dose de 30 mg/kg suffisait à les tuer. Les poules se sont montrées exceptionnellement sensibles et, chez les rats, les mâles l'ont été beaucoup plus que les femelles.

Les symptômes de l'empoisonnement correspondaient exactement à ceux que produit un poison cholinergique mais, chez le rat mâle qui avait reçu une DL_{50} , les fibrillations ne sont apparues que 40 à 60 minutes après l'ingestion; pour les femelles le délai était de 60 à 90 minutes. Ensuite on constatait la salivation, des tremblements, une extrême faiblesse et une chromolacryorrhée. Les premiers animaux sont morts 6 à 8 heures après l'administration du toxique, mais ce délai a atteint 72 heures pour certains rats mâles. Les survivants sont demeurés hyperexcitables et irritables pendant 6 à 8 jours. Chez le rat, la plus petite dose provoquant des symptômes d'empoisonnement était de 25 mg/kg et on n'a pas constaté de différences entre mâles et femelles. Les fibrillations sont apparues de 45 à 60 minutes après l'ingestion et ont été suivies par la salivation et la sécrétion d'un liquide laiteux autour des yeux. Le premier animal a succombé une heure et demie à 4 heures après l'ingestion et aucun mâle n'est mort après 24 heures tandis que quelques femelles sont mortes après 30 à 48 heures. Les survivants ont retrouvé leur activité et un état apparemment normal dans les 48 heures. Les lapins n'ont manifesté aucun trouble visible tant que la dose était nettement inférieure à la DL_{50} . Ce seuil

dépassé, on a constaté une hyperactivité généralisée suivie d'une salivation excessive et d'une respiration rapide et bruyante; ensuite (environ 1/2 heure après l'ingestion) venaient la faiblesse et les fibrillations musculaires. Chez les animaux ayant reçu une dose mortelle, les fibrillations n'ont duré que 4 heures alors que la salivation s'est poursuivie. Après un délai de 24 heures, les animaux étaient faibles et souffraient de diarrhée et d'incontinence urinaire. La mort est survenue de 24 à 48 heures après l'ingestion. Chez les poules, la salivation est apparue 2 heures environ après l'administration du poison, suivie de diarrhée et de contractions caractéristiques d'un empoisonnement cholinergique; la mort est survenue au bout de 24 à 48 heures.

Au cours des expériences 2 poules ont survécu de justesse à une dose de 25 mg/kg. Elles ont manifesté les symptômes d'un empoisonnement grave et le taux de cholinestérase dans leur plasma a diminué de 92 à 95 % en 24 heures. Cependant elles se sont complètement rétablies et on n'a constaté aucun effet neurotoxique différé.

On a étudié les conséquences de l'ingestion répétée du fenthion sur des rats mâles, à qui on en a donné de petites doses quotidiennes pendant 5 jours consécutifs. Des groupes de 6 animaux ont survécu à des doses de 10 et 25 mg/kg/jour. Seul un animal sur 4 a supporté 5 doses quotidiennes de 50 mg/kg, aucun n'a pu tolérer des doses de 100 mg/kg. Ainsi une dose correspondant à la DL_{50} est plus dangereuse si elle est administrée par fractions réparties sur plusieurs jours consécutifs que si elle est donnée en une seule fois. Une dose unique de 10 mg/kg ne produit pas de fibrillations tandis qu'une dose de 25 mg/kg provoque des signes évidents d'empoisonnement. On a donné à des rats femelles une dose de 200 mg/kg (approximativement 1/3 de la DL_{50}) puis 1, 2, 3, 4, 8 et 14 jours après on a sacrifié chaque fois 2 de ces animaux pour déterminer l'activité de leur cholinestérase cérébrale. On verra dans le tableau 3 que la diminution atteint son maximum 48 heures après l'ingestion et qu'après 14 jours on ne retrouve pas encore les valeurs normales. La plus forte dose qui ne provoque pas de diminution notable de la cholinestérase

cérébrale 48 heures après l'administration de l'insecticide est de 5 mg/kg. Pour étudier les effets d'une administration prolongée on a incorporé le fenthion à la nourriture des rats. On a donné à des groupes de 12 mâles et 12 femelles une alimentation contenant 250, 20, 10 et 5 p.p.m. d'insecticide, 6 mâles et 6 femelles constituant le groupe témoin. Toutes les semaines on enregistrait les quantités d'aliments absorbés et les variations de poids des animaux; en fin de semaine, on sacrifiait 2 mâles et 2 femelles ainsi qu'un couple d'animaux témoins pour mesurer l'activité de leur cholinestérase cérébrale. Au bout de 4 semaines, les survivants ont reçu une alimentation normale puis on a étudié l'évolution du taux de cholinestérase pendant 6 semaines en sacrifiant un couple de rats par semaine. On trouvera les résultats de ces expériences dans le tableau 4.

Lorsque le fenthion est administré en association avec la nourriture pendant une longue période, on ne constate pas de différence de sensibilité entre rats mâles et femelles. On n'a observé de signes d'empoisonnement, d'ailleurs peu prononcés et passagers, que chez les animaux dont l'alimentation contenait 250 p.p.m. de fenthion; pourtant leur taux de cholinestérase cérébrale avait diminué de 80 % au bout de 2 semaines. L'activité de la cholinestérase cérébrale n'est redevenue normale qu'assez lentement.

2. Toxicité percutanée

On a appliqué sur la peau fraîchement tondue de l'animal du fenthion pur, au moyen d'une micro-seringue dont la pointe de l'aiguille était en polythène. On n'a ni recouvert ni lavé le dépôt d'insecticide. Pour les rats mâles et femelles on a constaté que la DL_{50} pour une seule application était de 500 mg/kg (avec pour limites : environ 480-520). Les fibrillations sont apparues de 4 heures et 1/2 à 6 heures 1/2 après l'application, augmentant progressivement d'intensité; les rats devenaient hyperexcitables. La mort est survenue de 3 à 5 jours après le début de l'expérience. Les animaux qui avaient survécu à de plus faibles doses (200 et 400 mg/kg) ont souffert de tremblements et sont demeurés excitables pendant 7 à 14 jours.

On n'a pas observé de différences de comportement entre les mâles et les femelles. La DL_{50} pour 5 applications quotidiennes consécutives a été estimée à 73 mg/kg/jour, c'est-à-dire 365 mg/kg au total, chiffre inférieur à la DL_{50} pour une application unique. Dans ce cas, la mort est survenue de 4 à 9 jours après le début de l'expérience et les survivants se sont remis en 10 à 12 jours. La dose quotidienne maximum tolérée pendant 5 jours s'est élevée à 60 mg/kg. A titre de comparaison, on a appliqué sur des rats mâles le sulfoxyde et la sulfone correspondant au fenthion. Jusqu'à 800 mg/kg le sulfoxyde n'a provoqué aucun symptôme d'empoisonnement; à 1600 mg et 2000 mg on a observé quelques fibrillations; à 3000 mg, un rat sur 4 est mort. La sulfone a produit des fibrillations à la dose de 400 mg/kg, elles se sont aggravées à partir de 800 mg/kg. Sur 4 rats, aucun n'a pu supporter 1600 mg/kg; tous sont morts de 48 à 144 heures après l'application.

Dans d'autres expériences, un groupe de rats a été soumis à des applications quotidiennes de fenthion 5 jours sur 7. De temps en temps on déterminait l'activité de la cholinestérase sanguine et cérébrale sur 2 rats que l'on sacrifiait (1 mâle et 1 femelle) et on augmentait la dose appliquée aux survivants. Les résultats de ces travaux sont résumés dans le tableau 5; ils montrent qu'en plus de 18 semaines, les survivants ont reçu une application supérieure à 4000 mg/kg. Un seul animal était extrêmement faible et a montré des signes d'empoisonnement; chez les autres, on a observé des fibrillations et une certaine faiblesse, en général immédiatement après l'augmentation de la dose. Les applications ont considérablement réduit l'activité de la cholinestérase sanguine et cérébrale. Les animaux sur la peau desquels on appliquait 20 mg/kg recevaient une dose de fenthion voisine de celle qui correspond à une incorporation de 250 p.p.m. d'insecticide à la ration alimentaire. Pour déterminer la quantité maximum qui pouvait être appliquée pendant 4 jours, sans réduire l'activité de la cholinestérase sanguine, on a opéré sur des lapins mâles. L'activité de la cholinestérase du plasma et des globules rouges a été mesurée avant l'expérience et le lendemain du quatrième jour d'application. On trouvera les résultats dans le tableau 6.

b) Thérapeutique

Sur des rats qui avaient ingéré une dose de fenthion équivalant à 3 DL₅₀ (645 mg/kg), on a étudié l'action thérapeutique éventuelle de l'aldoxime-2-pyridino-méthane sulphonate (P₂S) associé à de l'atropine. Le P₂S a toujours été employé en solution dans du sérum physiologique et administré par voie sous-cutanée à raison de 50 mg/kg; on l'a parfois associé à de l'atropine (17,4 mg/kg).

L'administration, une heure après le fenthion, d'une seule dose de P₂S (avec ou sans atropine) diminue temporairement les fibrillations, mais est sans effet sur la mortalité.

Dans une autre expérience, on a injecté du P₂S et de l'atropine toutes les heures, de 10 à 17 heures, pendant les deux jours qui ont suivi l'administration d'insecticide. Trois des six animaux traités ont survécu après sept jours de maladie. Le second jour, les injections de P₂S diminuaient encore les fibrillations et amélioraient l'état de santé des rats.

D'autres travaux ont consisté à injecter du P₂S toutes les fois que les fibrillations se reproduisaient pendant deux ou quatre jours après l'administration du poison. Deux groupes de six animaux ont été traités l'un pendant deux jours et l'autre pendant quatre jours; deux animaux ont survécu dans le premier et quatre dans le second. Il est donc évident que l'atropine et le P₂S peuvent combattre les effets toxiques du fenthion, mais celui-ci est métabolisé et excrété si lentement qu'une seule dose provoque un empoisonnement qui dure plusieurs jours; pour être efficace, le traitement doit donc être poursuivi aussi longtemps que le fenthion absorbé produit un inhibiteur de la cholinestérase.

c) Mécanisme d'action

Une dose de fenthion provoque une importante diminution de l'activité de la cholinestérase mais, puisque le fenthion lui-même n'est pas responsable de ce phénomène, il faut qu'il soit transformé in vivo en un inhibiteur actif. Comme on l'a indiqué dans l'introduction, chez l'animal les transformations du fenthion

ne se limitent probablement pas à l'oxydation de P=S en P=O. Le long délai qui s'écoule entre l'administration de l'insecticide et l'apparition des symptômes d'empoisonnement ne peut être réduit, même si on pratique l'injection par voie intraveineuse; d'autres transformations doivent donc se produire. La sensibilité plus grande du mâle chez le rat est également le contraire de ce que l'on observe généralement quand on étudie sur cet animal la toxicité comparée des composés à groupement P=S pour les deux sexes.

Compte tenu des étapes du métabolisme du fenthion qu'a suggérées Schrader (voir tableau 1), on a comparé la toxicité, le délai d'apparition des symptômes, et in vitro l'activité inhibitrice de la cholinestérase de l'insecticide et de ses cinq dérivés indiqués dans le tableau 1.

On a administré à des rats des doses des divers composés correspondant aux DL₅₀ déterminées antérieurement. Ces doses étaient en solution dans un même volume du mélange glycérol formol 90 % et éthanol 10 %, qui constitue le meilleur solvant courant en pareil cas. On a enregistré l'apparition des premières fibrillations et établi le tableau 7. Les résultats obtenus confirment l'opinion que les composés I et IV doivent être transformés en sulfoxyde ou en sulfonc. On verra cependant que le composé VI, en dépit d'une toxicité relativement élevée et de la rapide apparition des symptômes, n'exerce in vitro qu'une très faible action sur l'activité de la cholinestérase, ce qui suggère qu'une autre transformation métabolique est nécessaire avant la formation du poison.

C'est dans le foie que se produisent de nombreuses transformations métaboliques de médicaments et de poisons, et certaines des réactions qui sont catalysées par un système lié aux microsomes des cellules du foie deviennent impossibles en présence du composé SKF 525. Une heure avant de leur faire absorber 396 mg/kg (DL₉₀) de fenthion, on a injecté dans le péritoine de six rats 50 mg/kg de SKF 525. Alors que des fibrillations intenses se développaient en une heure chez six rats à qui l'on n'avait administré que du fenthion, elles n'apparaissent que chez un seul des six animaux traités et au bout de deux heures et demie seulement. Cet animal devait mourir alors que les cinq autres allaient beaucoup mieux 48 heures après;

quant à ceux qui n'avaient reçu que du fenthion, ils étaient tous morts en 24-48 heures. Murphy, Anderson & Dubois (1959) ont montré que le tri-ortho-crésyl-phosphate (TOCP) augmente beaucoup la toxicité du malathion en empêchant l'action d'une estérase qui le détruit normalement chez le rat. L'administration à des rats de 50 mg/kg de TOCP, 24 heures avant l'ingestion de fenthion, n'a pas modifié leur réaction aux DL_{10} , DL_{50} et DL_{90} de l'insecticide.

Discussion

Le fenthion est un insecticide organo-phosphoré de toxicité moyenne pour les mammifères, encore qu'il y ait des différences dans la réaction des diverses espèces. Les oiseaux, par contre, y sont très sensibles.

Si on étudie de façon assez détaillée le comportement du rat à qui on l'a administré, on constate que le fenthion diffère de maints autres thiophosphates connus qui appartiennent au même type et agissent comme anticholinestérases. Après ingestion d'une dose unique, les symptômes d'empoisonnement apparaissent lentement mais durent plusieurs jours et ce phénomène n'est guère modifié par l'injection de l'insecticide, même par voie intraveineuse. En outre, les mâles sont plus sensibles que les femelles, alors que le contraire se produit avec la plupart des autres thiophosphates. Toutefois, dans le cas du Schradan dont la transformation en anticholinestérase toxique nécessite l'oxydation d'un groupement méthyl amino, les mâles sont plus sensibles que les femelles. Les observations faites sur le rat suggèrent que le fenthion n'est pas transformé en anticholinestérase toxique par simple oxydation de P=S en P=O. Un auteur considère (voir introduction) que le sulfoxyde et la sulfone correspondant au thio-éther se forment avant que l'oxydation ait lieu. On a constaté que ces deux composés, quand ils sont administrés par voie buccale, sont plus toxiques et ont un effet plus rapide que le fenthion. Cependant, ce ne sont pas des anticholinestéras es actives; l'oxydation habituelle P=S → P=O doit probablement se faire avant que la cholinestérase soit inhibée et puisque le sulfoxyde correspondant au phosphate (III) et dont la DL_{50} est de 30 mg/kg n'a qu'une faible activité inhibitrice (tableau 7), une autre transformation doit avoir lieu avant la formation du produit toxique réel.

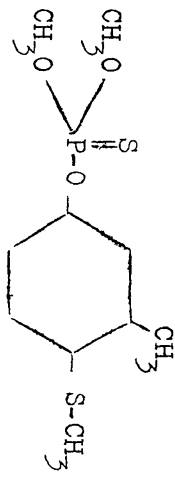
La complexité manifeste des transformations métaboliques qui assurent le passage du fenthion à son dérivé toxique final, aide à mieux comprendre les différences de sensibilité entre les diverses espèces. Mais il devient plus difficile de prévoir si l'homme sera sensible, comme l'oiseau, ou insensible comme le cobaye.

La persistance de l'effet d'une dose unique est l'autre réaction inhabituelle que provoque le fenthion. Une grande partie du composé doit être mise en réserve immédiatement après l'administration puis libérée et métabolisée peu à peu. L'action du P₂S, qui au bout de quatre jours arrête les fibrillations qui réapparaissent une heure après, suggère bien la production continue de nouvelles quantités d'anticholinestérase. Si la prolongation de l'empoisonnement n'était due qu'à la persistance de l'action inhibitrice d'une anticholinestérase produite en une seule fois, les fibrillations ne réapparaîtraient pas après l'injection de doses successives de P₂S. Au point de vue pratique, pour le traitement d'un empoisonnement accidentel, le P₂S devrait être administré plusieurs fois et de façon prolongée, ce qui est sans danger car cette oxime n'a heureusement qu'une faible toxicité.

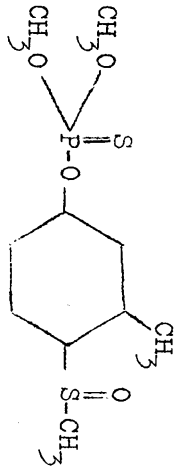
Il est évident que de nombreux travaux seront nécessaires avant que soit complètement connue la toxicité du fenthion et les dangers qu'il peut présenter. Ces travaux devront être effectués sur différentes espèces animales et porter sur l'absorption, la répartition et le métabolisme de l'insecticide.

Si l'oxydation en sulfoxyde et sulfone peut se produire sur les surfaces traitées, il en résultera la formation de produits dont l'ingestion sera plus dangereuse pour les mammifères que celle du fenthion, mais qui ne pénétreront pas aussi bien à travers leur peau. On ignore malheureusement de quelle façon les habitants des locaux traités absorbent l'insecticide; mais dans de telles conditions, et étant donné l'action prolongée d'une dose de fenthion, de petites doses répétées de cet insecticide seraient plus susceptibles de produire un effet cumulatif qu'un composé organo-phosphoré à action plus brève.

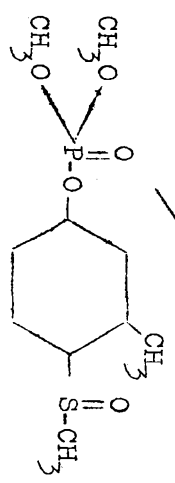
TABIEAU 1. LE FENTHION ET SES PRODUITS D'OXIDATION



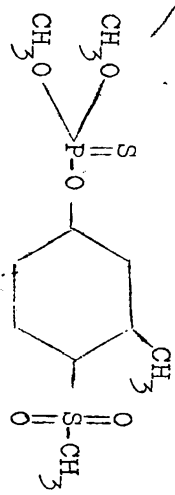
I. Fenthion



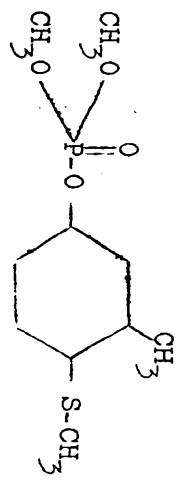
II. Sulfoxide



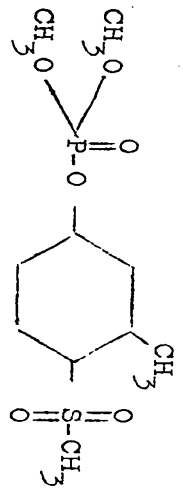
III



IV. Sulfone



VI



V

TABLEAU 2. VALEUR APPROCHEE DES DL₅₀ DE FENTHION (PRODUIT TECHNIQUE, A 96,5 %) ADMINISTRE PAR VOIE BUCCALE EN UNE SEULE FOIS. LES ANIMAUX SOUMIS AUX EXPERIENCES ONT ETE GARDES EN OBSERVATION DE 7 A 10 JOURS

Espèces	Sexe	DL ₅₀ mg/kg	Dubois & Leighton
Rat	M	215 (108-250)	190
	F	615 (548-687)	310
Souris	M	150 (126-178)	
	F	190 (145-277)	
Cobaye	M	>1000	260
Poule		30-40	
Lapin	M	150-175	

TABLEAU 3. ACTIVITE DE LA CHOLINESTERASE CEREBRALE DES RATS FEMELLES AYANT INGERE UNE DOSE UNIQUE DE FENTHION

ON A EFFECTUE LES MESURES SUR DES TISSUS CEREBRAUX HOMOGENEISES EN UTILISANT LE CHLORURE D'ACETYLCHOLINE COMME SUBSTRAT

a) Evolution de l'activité après ingestion d'une dose de 200 mg/kg

Délai écoulé (en jours)	Activité en %
1	47,6
2	24,5
3	31,0
4	39,0
8	51,6
14	73,5

b) Activité au bout de 48 heures, après ingestion d'une seule dose

Dose mg/kg	Activité en %
100	42,2
50	61,1
20	80,0
10	86,4
5	97,0
2,5	100

TABLEAU 4. INCORPORATION DE DIVERSES CONCENTRATIONS DE FENTHION
 A LA NOURRITURE DE RATS MALES ET FEMELLES PENDANT 4 SEMAINES.
 EFFET SUR LA CROISSANCE, SUR L'IMPORTANCE DE LA RATION ALIMENTAIRE CONSOMMEE
 ET SUR L'ACTIVITE DE LA CHOLINESTERASE CEREBRALE. ETUDE DE L'AMELIORATION
 DE L'ETAT DES ANIMAUX QUAND L'INCORPORATION CESSE

Poids moyen des animaux au début de l'expérience : mâle 225 g, femelle 185 g.
 Les variations de poids correspondent à une semaine, sauf indication contraire.
 Pour chaque groupe d'animaux soumis à l'expérience, un groupe témoin a été
 constitué pour lequel on indique entre parenthèses les gains de poids
 et la ration alimentaire consommée.

Rats mâles					
Fenthion in- corporé à la nourriture	Délai écoulé (en semaines)	Gain de poids (g) [C]	Ration alimen- taire consommée (g) [C]	Dose calculée mg/kg	Activité de la cholinesté- rase cérébrale %
250 p.p.m.	1	+0,5 (+3)	102,5 (108,8)	85,4	22,0
	2	-7 (+13,7)	102,5 (101,8)	90,0	15,8
	3	-9,2 (+7,5)	119,0 (90,0)	110,0	17,0
	4	+5 (+6,3)	127,5 (103,0)	114,0	16,2
<u>Incorporation interrompue</u>	2	+10,8 (+6,8) (en 2 sem.)	-	-	53,4
	4	+29,2 (+5) (en 2 sem.)	-	-	93,6
20 p.p.m.	1	-0,8 (+5,9)	133 (133,3)	10,3	79,2
	2	+3,8 (+15,5)	160 (136,0)	11,6	73,6
	3	+31,2 (+23,0)	176 (138,0)	11,6	65,7
	4	+12,1 (+5,0)	189 (125,0)	11,9	62,5
<u>Incorporation interrompue</u>	2	+7,9 (+10) (en 2 sem.)	-	-	70,5
	6	+18,4 (+10) (en 4 sem.)	-	-	83,0

TABLEAU 4. (suite)

Rats mâles						
Fenthion incorporé à la nourriture	Délai écoulé (en semaines)	Gain de poids (g) [C]	Ration alimentaire consommée (g) [C]	Dose calculée mg/kg	Activité de la cholinestérase cérébrale %	
<u>10 p.p.m.</u>	1	+0,8 (-8,3)	133 (133,3)	6,1	91	
	2	+20,2 (+19,5)	160 (160,0)	6,4	83,0	
	3	+25,8 (+36,8)	151 (172,5)	6,0	75,0	
	4	+24,3 (+17,2)	139 (150,0)	4,8	74,0	
<u>Incorporation interrompue</u>	1	+17,6 (+22,5)	-	-	80,0	
	4	+48,8 (+17,5) (en 3 sem.)	-	-	88,0	
<u>5 p.p.m.</u>	1	+3,8 (+3,3)	127,5 (133,3)	2,9	94,0	
	2	+27,0 (+28,9)	157,5 (160,0)	2,8	96,0	
	3	+18,0 (+22,0)	170,0 (175,0)	3,2	91,2	
	4	+13,5 (+11,7)	151,5 (138,3)	3,1	85,0	
<u>Incorporation interrompue</u>	1	+18,5 (+23,3)	-	-	86,3	
	3	+30,0 (+30) (en 2 sem.)	-	-	90,0	

TABLEAU 4. (suite)

Rats femelles						
Fenthion incorporé à la nourriture	Délai écoulé (en semaines)	Gain de poids (g) [C]	Ration alimentaire consommée (g) [C]	Dose calculée mg/kg	Activité de la cholinestérase cérébrale %	
250 p.p.m.	1	-5,8 (+9,2)	105 (100)	143,6	23,3	
	2	-0,5 (+1,1)	94,5 (107)	127,0	16,6	
	3	+10,2 (+12,6)	115,5 (112,5)	152,6	14,3	
	4	+0,75 (+8,3)	102,5 (108,3)	122,5	14,0	
Incorporation interrompue	2	+7,5 (+9,5) (en 2 sem.)	-	-	61	
	4	+12,3 (+10) (en 2 sem.)	-	-	87	
20 p.p.m.	1	+1,2 (+6,7)	111,2 (110,0)	10,5	80,2	
	2	0 (+6,8)	143,0 (120,0)	14,2	58,0	
	3	+11,6 (+8,0)	127,4 (122,5)	11,0	61,0	
	4	+6,0 (+11,7)	174,6 (132,0)	11,9	59,8	
Incorporation interrompue	2	+3,0 (+0)	-	-	68,3	
	6	+16,8 (+10) (en 4 sem.)	-	-	80,0	
10 p.p.m.	1	-7 (+6,4)	130 (125,8)	6,2	96,0	
	2	+11,5 (+7,0)	130 (126,0)	5,8	82,5	
	3	-2,6 (-0,8)	125 (136,3)	5,7	81,0	
	4	+5,5 (+3,8)	92,5 (141,7)	4,0	74,3	
Incorporation interrompue	1	+3,6 (+2,5)	-	-	82,0	
	4	+15 (+3,5) (en 3 sem.)	-	-	83,3	

TABLEAU 4. (suite)

Rats femelles					
Fenthion incorporé à la nourriture	Délai écoulé (en semaines)	Gain de poids (g) [C]	Ration alimentaire consommée (g) [C]	Dose calculée mg/kg	Activité de la cholinestérase cérébrale %
5 p.p.m.	1	+9,5 (+7,4)	90,5 (108,3)	2,9	92,8
	2	+12,0 (+6,9)	107,0 (145,0)	2,8	91,4
	3	+3,0 (+12,2)	111,5 (132,5)	3,2	97,3
	4	+13,3 (+13,2)	117,5 (123,3)	3,1	88,8
Incorporation interrompue	1	9,2 (+15)	-	-	93,0
	3	+7,5 (+15) (en 2 sem.)	-	-	94,0

TABLEAU 5. EFFET PRODUIT PAR L'APPLICATION QUOTIDIENNE ET REPETEE DE FENTHION SUR LA PEAU TONDUE DES RATS

Dose quotidienne (mg/kg)	Durée de l'expérience (en jours)	Dose totale	Nombre de rats	Activité de la cholinestérase en %	
				Cerveau	Globules rouges
20	19	380	12 (6M + 6F)	18	19,4
20	24	480	10 (5M + 5F)	24	20,3
20	25) 6)	740	8 (4M + 4F)	15	22,5
40					
20	25)	770	7 (3M + 4F)	11,8	17,3
40	6)				
60	5)				
20	25) 6)	2 390	5 (2M + 3F)	11,2	
40					
60	27				

TABLEAU 6. ACTIVITE DE LA CHOLINESTERASE DES GLOBULES ROUGES ET DU PLASMA DE LAPINS MALES 24 HEURES APRES UNE SERIE DE QUATRE APPLICATIONS QUOTIDIENNES DE FENTHION SUR LA PEAU. LES RESULTATS SONT EXPRIMES EN % PAR RAPPORT AUX VALEURS TROUVEES POUR CHAQUE ANIMAL AVANT LE TRAITEMENT

Dose mg/kg	Globules rouges	Plasma
5	76 %	86 %
2,5	75 %	93 %
1,5	100 %	90 %

TABLEAU 7. TOXICITE DU FENTHION ET DE SES PRODUITS D'OXYDATION

(Les doses des divers composés ont été mises en solution dans un même volume du mélange glycérol formol 90 % - éthanol 10 % - et administrées à des rats mâles par voie buccale.)

L'inhibition de la cholinestérase est mesurée par rapport aux hématies humaines.

Composé	Dose mg/kg	Délai écoulé avant le début des symptômes (min.)	Mortalité	Concentration produisant une inhibition de 50 %
P=S - SCH ₃ I	220	37 (30-46)	3/4	>5 x 10 ⁻⁴ M
P=S - SOCH ₃ II	125	16 (14-19)	3/4	4,5 x 10 ⁻⁵ M
P=S - SO ₂ CH ₃ III	125	16 (11-27)	1/4	4,7 x 10 ⁻⁴ M
P=O - SCH ₃ IV	125	20 (19-21)	1/4	2,65 x 10 ⁻⁶ M
P=O - SOCH ₃ V	50	12 (11-12)	1/4	4,8 x 10 ⁻⁵ M
P=O - SO ₂ CH ₃ VI	30	9 (8-10)	2/4	3,2 x 10 ⁻⁵ M

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aldridge, W. N. (1950) Biochem. J., 46, 451
- Aldridge, W. N. & Barnes, J. M. (1961) Biochem. Pharmacol., 6, 177
- Bruce, H. & Parkes, A. S. (1957) J. Anim. Techn. Ass., 7, 54
- Dubois, K. P. & Leighton, L. B. (1959) Rapport inédit
- Elliott, R. & Barnes, J. M. (1961) WHO/Insecticides/125
- Murphy, S. D., Anderson, R. L., & Dubois, K. P. (1959) Proc. Soc. Exp. Biol., (N.Y.)
100, 483
- Schrader, G. (1960) Höfchen-Briefe, Bayer Pflanzenschutz-Nachrichten, 13 (1), 1
- Short, D. J. & Gammage, L. (1959) J. Anim. Techn. Ass., 9, 62
- Taylor (1961) Communication personnelle
- Weil, C. S. (1952) Biometrics, 8, 249

Le but des documents de la série WHC/Mal est le suivant .

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

La parution d'un article dans cette série ne constitue donc pas une publication officielle et un tel article peut donc, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, être publié dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.