



ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRES DE DAKAR
BIBLIOTHEQUE

MESURE DE L'ACTIVITE CHOLINESTERASIQUE PLASMATIQUE ET ERYTHROCYTAIRE APPLICATION DE L'EFFET DES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES CHEZ DES MANIPULATEURS

THESE

présentée et soutenue le 13 Juin 1988
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

par

SEYDCU COLY

né le 19 Mars 1956 à MAMBIGNE (Sénégal)

- Président du Jury : Monsieur Samba DIALLO
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
- Rapporteur : Monsieur Alassane SERE
Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar
- Membres : Monsieur Justin Ayayi AKAKPO
Professeur Agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar
Monsieur Mamadou BDIANE
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Dakar
- Directeur de Thèse : Monsieur François Adébayo ABIOLA
Maître-Assistant à l'E.I.S.M.V. de Dakar

-/- LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT -/-

I - PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1 - Anatomie-Histologie-Embryologie

Charles Kondi AGBA	Maître de Conférence
Jean-Marie Vianney AKAYEZU	Assistant
Némé BALI (Melle)	Monitrice

2 - Chirurgie-Reproduction

Papa El Hassa DIOP	Maître-Assistant
Franck ALLAIRE	Assistant
Amadou Bassirou FALL	Moniteur

3 - Economie-Gestion

N.	Professeur
----	------------

4 - Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires
D'Origine animale (HIDA OA)

Malang SEYDI	Maître-Assistant
Serge LAPLANCHE	Assistant
Abdoulaye ALASSANE	Moniteur

5 - Microbiologie-Immunologie-Pathologie Infectieuse

Justin Ayayi AKAKPO	Maître de Conférence
Pierre SARRADIN	Assistant
Pierre BORNAREL	Assistant de Recherches
Lalé NEBIE	Moniteur

6 - Parasitologie-Maladies Parasitaires-Zoologie

Louis Joseph PANGUI	Maître-Assistant
Jean BELOT	Assistant
Rasmané GANABA	Moniteur.

7 - Pathologie Médicale-Anatomie Pathologie et Clinique ambulante

Théodore ALOGNINOUBA	Maître Assistant
Roger PARENT	Maître-Assistant
Jean	Maître-Assistant

J

Jacques GODFROID	Assistant
Yalacé Y. KABORET	Assistant
Adama QUEDRAOGO	Moniteur
Dominique LEGRAND (Melle)	Monitrice bénévole

8 - Pharmacie-Toxicologie

François A. ABIOLA	Maître-Assistant
Kader AKA	Moniteur.

9 - Physiologie-Thérapeutique-Pharmacodynamie

Alassane SERE	Professeur
Moussa ASSANE	Maître-Assistant
Hortense AHOUNOU (Mme)	Monitrice

10- Physique et chimie Biologiques et Médicales

Germain Jérôme SAWADOGO	Maître-Assistant
Jules ILBOUDO	Moniteur

11- Zootchnie-Alimentation

Ahmadou Lamine NDIAYE	Professeur
Kodjo Pierre ABASSA	Chargé d'enseignement
Ely OULD AHMEDOU	Moniteur

- Certificat Préparatoire aux Etudes Vétérinaires (CPEV)

Amadou SAYO	Moniteur
-------------	----------

II - PERSONNEL VOCATAIRE

- Biophysique

Réné NDOYE	Professeur Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. A. DIOP.
------------	---

Mme Jacqueline PIQUET	Chargée d'enseignement Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. A. DIOP
-----------------------	--

Alain LECOMTE	Maître-Assistant Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. A. DIOP
---------------	--

Mme Sylvie GASSAMA	Maître-Assistante Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. Anta DIOP.
--------------------	--

- Botanique

Antoine NONGONIERMA	Professeur IFAN-Institut Ch.A.DIOP Université Ch.A.DIOP
---------------------	---

- Agro-pédologie

- Economie générale

Oumar BERTE	Maître-Assistant Faculté des Sciences Juri- diques et Economiques - Université Ch.A. DIOP.
-------------	---

- Economie agricole appliquée à la
production animale

Cheikh LY	Docteur Vétérinaire Master en Economie Agricole Chercheur à l'ISRA.
-----------	---

III - PERSONNEL EN MISSION (prévu pour 1987-1988)

- Parasitologie

Ph.DORCHIES

Professeur
Ecole Nationale Vétérinaire
TOULOUSE (France)

- Pathologie Bovine-Pathologie Aviaire
et porcine

J. LECOANET

Professeur
Ecole Nationale Vétérinaire
NANTES (France)

- Pharmacodynamie Générale et Spéciale

P.L. TOUTAIN

Professeur
Ecole Nationale Vétérinaire
TOULOUSE (France)

- Pathologie Générale-Immunologie

L.EL BAHRI

Maître de Conférences Agrégé
E.N.V. Sidi THABET (Tunisie)

Michel Adelin J. ANSAY

Professeur
Université de LIEGE (Belgique)

- Zootecnie-Alimentation

G.M. CHIRICATO

Professeur
Université de PADOUE (Italie)

R. PARIGI-BINI

Professeur
Université de PADOUE (Italie)

- Pathologie chirurgicale

L. POZZI

Professeur
Université de TURIN (Italie)

- Pathologie Médicale

M. BIZZETTI

Assistant
Faculté de Médecine Vétérinaire
de FISE (Italie)

GUZZINATI

Technicien programmeur
Université de PADOUE (Italie)

- Sociologie Rurale

GNARI KENKOU

Maître-Assistant
Université du Bénin (Togo)

- Reproduction

D. TAINTURIER

Professeur
Ecole Nationale Vétérinaire
NANTES (France)

- Physique et Chimie Biologiques et Médicales

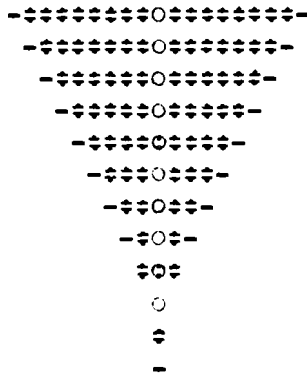
P. BERNARD

Professeur
Ecole Nationale Vétérinaire
TOULOUSE (France)

- Denréeologie

J. ROZIER

Professeur
Ecole Nationale Vétérinaire
ALFORT (France)



JE

DEDIE

CE

TRAVAIL

-- A mon père, ma mère, mes grand-parents, Yama BADJI : " in memoriam "

- Au peuple Sénégalais ~~tous~~ entier envers qui je suis fort redevable

- A mon frère Landing Coly :

Vous m'avez apporté votre concours tout au long de ma scolarité. Profonde gratitude. Pour une solidarité efficace et prospère, dans l'unité de la famille.

- A mes oncles et tantes :

Pour toute l'affection que vous portez en moi.

Parfaite reconnaissance et attachement indéfectible.

- A tous mes frères et sœurs :

Mon affection fraternelle et ma parfaite reconnaissance

Pour l'unité de la famille.

- A mes cousins, cousines, neveux, nièces et à mes cadets du village :

que ce modeste travail vous incite à mieux faire.

Pour l'unité de la famille et du village.

- A toute la population de mon village natal

MAMBIGNE et ressortissants :

Profonde gratitude

- A ma future conjointe.

- A mes amis :

A Ramata DIEDHIOU, Bacary Sidi SANE, Ibrahima Solo BADJI, Ahmadou MANGA,

Aïna BADJI, Abdou BADJI, Abdou SONKO, Séni TAMBA, Séni BADJI, Famara COLY,

Kéba NDAW, Mamour SYLL, Diénéba Diambon BADJI, Satan BADJI, Yama MANGA, Fanséni

MANGA, Yama DIEME, Téning DIATTA, Seynabou COLY, Siré COLY, Ami COLY

Témoignage des années passées ensemble

Puisse ce travail consolider nos liens amicaux.

.... /

- A l'association des Etudiants Vétérinaires du Sénégal (A.E.V.S)
Pour une solidarité efficace et prospère.

- A l'Association des Vétérinaires du Sénégal (AVS)
Pour une collaboration saine

- Aux Docteurs Bacary DIATTA, NDéné Gaston SAR, Raphaël COLY
En souvenir des durs moments passés ensemble

- A tous mes promotionnaires :
Pour les années passées ensemble

- A tous ceux qui m'ont permis de réaliser ce travail.

A NOS MAITRES ET JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAMBA DIALLO,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant
de présider notre jury de thèse

Respectueux Hommages

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALASSANE SERE,

MALGRE Vos multiples occupations vous voulez avec
plaisir rapporter et juger ce travail

Vous resterez notre éducateur modèle dont l'image
nous habitera pour toujours.

‡ A MONSIEUR LE PROFESSEUR Justin Ayayi AKAKPO,
Vous nous faites un grand honneur de faire partie
de notre jury de thèse, après avoir été notre
éducateur averti
Profonde gratitude.

- MONSIEUR LE PROFESSEUR Mamadou BADIANE

Vous avez accepté avec plaisir et spontanéité de faire
partie de notre jury de thèse
Recevez - y le témoignage de notre profonde gratitude.

- A MONSIEUR ADEBAYO François ABIOLA

Vous nous avez inspiré ce sujet de thèse
Vos conseils de maître averti, rigoureux et rompu au
travail bien fait, votre disponibilité sans limite ont
été d'un précieux concours dans l'élaboration de ce
Travail.
Profonde gratitude.

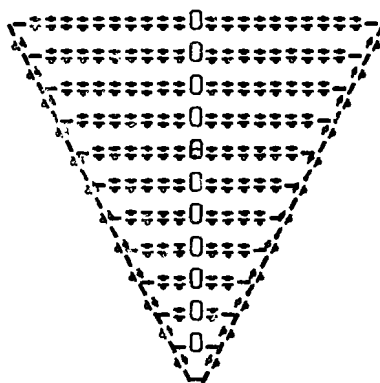
-*****-

	<u>P A G E S</u>
INTRODUCTION	1
<u>PREMIERE PARTIE</u> : GENERALITES SUR LES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES	3
<u>CHAPITRE I</u> CARACTERES GENERAUX DES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES	4
I)- Structure et propriétés physiologiques	4
I.1.1 Structure	4
I.1.2 Classification des insecticides organophosphorés	4
I.1.2.1 Les phosphates	6
I.1.2.2 Les thionophosphates ou phosphothioates	7
I.1.2.3 Les thionothiophosphates au phosphoro dithioates	8
I.1.2.4 Les phosphoramides	8
I.1.3 Les propriétés physicochimiques des insecticides organophosphorés	8
I.1.3.1 Les propriétés physiques	8
I.1.3.2 Les propriétés chimiques	9
I.1.3.2.1 L'hydrolyse	9
I.1.3.2.2 Les propriétés alkylantes	09
I.1.3.2.2.3 L'isomerisation	9
<u>CHAPITRE II</u> : USAGE DES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES	9
II.1 Usages thérapeutiques	10
II.1.1 Traitement des parasitoses externes	10
II.1.2 Traitement des différentes myiases	10
II.1.3 Traitement des helminthoses	10
II.2 USAGES AGRICOLES	10
II.3 USAGES SANITAIRES	10
<u>CHAPITRE III</u> : INTOXICATION CHEZ LES ANIMAUX	11
III.1 LA TOXICOCINETIQUE	11
III.1.1 Les voies d'absorption	11
III.1.1.1 La voie digestive	11
III.1.1.2 La voie pulmonaire	11
III.1.1.3 Le contact cutané	12
III.1.1.4 La voie muqueuse	12
III.1.2 Transport et distribution tissulaire	12
III.1.2.1 Le transport des insecticides organophosphorés dans l'organisme	12
III.1.2.2 La distribution des insecticides organophosphorés	12
III.1.3 Les réactions de biotransformation des insecticides organophosphorés	12
III.1.3.1 Les réactions d'oxydation	12
III.1.3.2 Les réactions d'hydrolyse	13

III.1.1.3.3	Les réactions de conjugaison	13
III.1.3.4	Les variations en fonctions des composés organophosphorés	13
III.1.3.5	Les variations en fonction des espèces animales	14
III.1.4	L'élimination des insecticides organophosphorés	14
III.2	ETUDE TOXICOLOGIQUE DES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORÉS .	14
III.2.1	Circonstances des intoxications	14
III.2.1.1	Les intoxications d'origine accidentelle	14
III.2.1.2	Les intoxications d'origine thérapeutique	15
III.2.2	Toxicité et facteurs de variation de la toxicité des insecticides organophosphorés	15
III.2.2.1	Les facteurs tenant à l'animal	15
III.2.2.1.1	L'espèce animale	15
III.2.2.1.2	Le sexe	15
III.2.2.2.3	L'âge de l'animal	15
III.2.2.2	Les facteurs tenant à l'environnement	16
III.2.3	Etude Cliniques des intoxications par les insecticides organophosphorés	16
III.2.3.1	Le mécanisme d'action toxiques des insecticides organophosphorés	16
III.2.3.1.1	Les cholinestérases	16
A/	- Les acétylcholinestérases ou cholinestérases vraies ou spécifiques	16
B/	- Les pseudo cholinestérases ou cholinestérases non spécifiques	16
III.2.3.1.2	Mécanisme d'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétyl cholinestérase	17
III.2.3.1.3	Mécanisme d'inhibition de l'acétylcholinestérase par les organophosphorés	19
III.2.3.2	Symptômes des intoxications	20
III.2.3.2.1	Symptômes de l'intoxication à court terme	21
A/	- SYNDROME MUSCARINIQUE	21
B/	SYNDROME NICOTINIQUE	21
C/	- TROUBLES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	21
III.2.3.2.2	Symptômes de l'intoxication à long terme ou retardée	22
A/	- LES TROUBLES DE NEUROTOXICITE RETARDEE	22
B/	- LES DERMATOSES ALLERGIQUES	23
C/	L'EMBRYOTOXICITE	23
III.2.4	Le diagnostic des intoxications par les insecticides organophosphorés	23
III.2.4.1	Le diagnostic clinique et épidémiologique	23
III.2.4.2	Le diagnostic nécropsique	23
III.2.4.3	Le diagnostic de laboratoire	23
III.2.4.3.1	Détermination de l'acétylcholine	24
III.2.4.3.2	Dosage de l'acide acétique libéré en un temps donné	26
A/	METHODES TITRIMETRIQUES	26
B/	MESURE D'UN DEGAGEMENT GAZEUX: METHODE D'AMON	26
C/	DETERMINATION D'UN ABAISSSEMENT DU pH	27
III.2.5	Traitement des intoxications par les insecticides organophosphorés	28
III.2.5.1	Elimination du toxique	28
III.2.5.2	Traitement symptomatique	29
III.2.5.3	Traitement spécifique	29
III.2.6.	Prévention des intoxications par les insecticides organophosphorés	30

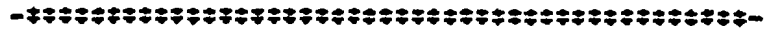
<u>DEUXIEME PARTIE : LA DIRECTION DE LA PROTECTION DES VEGETAUX (DPV) DU SENEGAL ET SES</u>	
ACTIVITES	32
<u>CHAPITRE I :</u> GENERALITES SUR LA DIRECTION DE LA PROTECTION DES VEGETAUX DU SENEGAL	33
I.1 Historique et attributs	33
I.1.1 Historique	33
I.1.2 Attributs	33
I.2 Organigramme de la Direction de la Protection des Végétaux	33
<u>CHAPITRE II :</u> PREPARATION DES CAMPAGNES DE TRAITEMENTS PHYTOSANITAIRES	35
II.1 Les agents intervenant:	35
II.2 Le matériel d'intervention	35
II.3 Les produits agropharmaceutiques utilisés au Sénégal	35
II.4 Contribution des bailleurs de fonds	40
II.5 Formation et information en matière de protection des Végétaux	40
II.5.1 L'information	40
II.5.2 La formation	40
*II.6 Prospection	41
II.6.1 Situation phytosanitaire	41
II.6.2 Physionomie agronomique	41
II.6.2.1 Situation des cultures	41
II.6.2.2 Pluviométrie	41
<u>CHAPITRE III :</u> LUTTE CONTRE LES ENNEMIS DES CULTURES ET RECOLTES	43
III.1 Objet de la mission	43
III.2 Quantité de produits et matériels utilisés par la DPV en 1986 et 1987	43
III.3 Déroulement chronologique d'une mission de traitement phytosanitaire	44
<u>TROISIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE</u>	48
<u>CHAPITRE I :</u> LE MATERIEL D'ETUDE	49
I.1 Les insecticides organophosphorés	49
I.1.1 Le SUMITHION	49
I.1.1.1 Formulations liquides	49
I.1.1.2 Formulation solides	50
I.2 LES SOLUTIONS	52
I.2.1 La solution de saponine	52
I.2.2 La solution tampon	52
I.2.3 La solution de substrat	52
I.2.4 La solution de sérumphysiologique	52
I.3 LE MATERIEL DE LABORATOIRE	52
I.4 LES ANIMAUX	53
I.4.1 Les caractéristiques des chiens	53
I.4.1.1 Age et sexe	53
I.4.1.2 Poids des chiens	53
I.4.1.3 Mode d'entretien des jeunes chiennes	53
I.5 LES MANIPULATEURS DES INSECTICIDES	53
/.....

CHAPITRE II : METHODE D'ETUDE DE L'ACTIVITE CHOLINESTERASIQUE	56
II.1 Les prélèvements de sang	56
II.2 La préparation du plasma et des hématies.	56
II.2.1 Préparation du plasma	56
II.2.2 Préparation des hématies	56
II.2.2.1 Obtention des globules rouges	56
II.2.2.2 Hémolyse des hématies	57
II.2.2.2.1 La pesée des échantillons	57
II.2.2.2.2 L'hémolyse des hématies	57
II.3 LE MODE OPERATOIRE DU TITRAGE	57
II.3.1 Mesure de l'activité plasmatique	57
II.3.2 Mesure de l'activité érythrocytaire	58
II.4 RECHERCHE DU NIVEAU DE REFERENCE	58
II.5 PROTOCOLE DE L'INTOXICATION DES ANIMAUX	58
II.5.1 Doses de l'insecticide à administrer	58
II.5.2 La voie d'administration	59
II.5.3 Les suites de l'intoxication des animaux	59
II.5.4 Protocole de prélèvements du sang des animaux intoxiqués	59
II.6 PROTOCOLE DE SUIVI DE L'ACTIVITE CHOLINESTERASIQUE CHEZ LES PULVERISATEURS D'INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES	61
II.6.1 La recherche du niveau de référence	61
II.6.2 Les conditions de pulvérisation	61
II.6.3 Le protocole de prise de sang	61
CHAPITRE III. : RESULTATS ET DISCUSSION	64
III.1 LES RESULTATS	64
III.2.1 Valeurs de référence	64
III.1.2 Résultats après traitement et exposition aux insecticides organophosphorés	67
III.2 <u>LA DISCUSSION</u>	81
CONCLUSION GENERALE	82
BIBLIOGRAPHIE	84



" Par délibération, la Faculté et l'École ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner aucune approbation ni improbation ".

I N T R O D U C T I O N



La demographie galopante du globe impose, outre la pratique du planning familial, l'intensification de la production alimentaire. Les pays en développement, à l'instar des pays développés continuent de s'armer pour atteindre l'autosuffisance alimentaire. Cette autosuffisance alimentaire, précisons-le, comporte deux composantes. Une composante constituée par les denrées alimentaires d'origine animale et une composante constituée par celles d'origine végétale. Cette deuxième composante est à notre avis plus facile à réaliser, tant la croissance et le cycle évolutif des plantes sont plus rapides que pour les animaux. Lorsque les conditions pédologiques et climatiques sont favorables à une bonne production végétale, la protection des cultures et récoltes contre les prédateurs est nécessaire. Cette protection se fait par divers moyens comme les produits agropharmaceutiques en l'occurrence les insecticides organophosphorés. La résolution de la conférence mondiale de l'alimentation tenue à Rome en 1974, pour ne citer que cette dernière, souligne toute l'importance de la protection des plantes pour l'approvisionnement mondial en denrées alimentaires.

En deça et au-delà de la protection des végétaux et de leurs produits, notre préoccupation s'étend à la protection des animaux d'élevage et de la santé humaine. Cette protection nécessite, entre autres, l'utilisation des insecticides organophosphorés. L'utilisation de ces composés à grande échelle pose des problèmes notamment, l'impact sur l'environnement, la santé des animaux et des manipulateurs.

De part le monde, des accidents sont signalés. Le traitement des intoxications, pour être efficace, nécessite un diagnostic précoce. Ce diagnostic est de nos jours possibles grâce à la mise au point de diverses méthodes de laboratoire par de nombreux auteurs. Ces méthodes sont pour la plupart basées sur le dosage des cholinestérases sanguines.

Le but de notre étude est le suivi de l'activité cholinestérasique chez les manipulateurs d'insecticides organophosphorés. Aussi, notre travail comporte trois parties.

- La première partie portera sur les généralités des insecticides organophosphorés. Après les propriétés physico-chimiques, nous insisterons sur le mécanisme d'action et la toxicité de ces composés.

- La deuxième partie abordera la direction de la Protection des végétaux (D.P.V.) du Sénégal et ses activités.

- La troisième partie sera consacrée à l'appréciation de l'activité cholinestérasique sanguine chez les chiens et chez les pulvérisateurs. Tout d'abord nous déterminerons les valeurs de référence d'activité chez tous les sujets,

et ensuite les valeurs de cette activité: après intoxication des chiens avec le fénitrothion par la voie orale et l'exposition des manipulateurs au fénitrothion, puis à l'association du fénitrothion et d'un pyréthrinofide ((fènvalérate).

P R E M I E R E P A R T I E

GENERALITES SUR LES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES.

Cette première partie de notre étude comprend
trois chapitres.

- les caractères généraux des insecticides organophosphorés,
- les usages des insecticides organophosphorés,
- l'intoxication par les insecticides organophosphorés.

CHAPITRE I : CARACTERES GENERAUX DES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES.

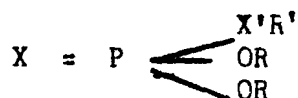
Ce chapitre abordera la nomenclature et les propriétés physicochimiques des insecticides organophosphorés.

I₁ - STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Depuis la préparation des pyrophosphates de tétraéthyle par MOSCHILIN en 1980, la chimie des composés organophosphorés n'a cessé de se développer, notamment avec MICHAELIS en Allemagne et ARBUZO en URSS, in CISSE(7). C'est surtout après les travaux en 1934 du chimiste allemand SCHRADER, que l'utilisation des esters phosphoriques comme insecticides a connu un grand essor.

I_{1.1} - STRUCTURE

Les insecticides organophosphorés sont, du point de vue chimique, des esters ou des amides de l'acide orthophosphorique (H_3PO_4).



L'atome de phosphore pentavalent est directement lié à X qui est toujours un atome de soufre ou un atome d'oxygène. X' est un atome d'oxygène ou de soufre. R et R' sont des radicaux aliphatiques ou aromatiques. Cette structure peut servir de critère pour établir une classification des insecticides organophosphorés.

I_{1.2} - CLASSIFICATION DES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES.

Sur le plan chimique, nous pouvons regrouper les insecticides organophosphorés en quatre classes principales, comme le montre le tableau N°1.

page 5

TABLEAU N°1 : LES PRINCIPALES CLASSES DES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES.

ORGANOPHOSPHORES (Classe)	DENOMINATION Commune	USAGE	NOM DEPOSE	REMANENCE TEMPS DE DEGRADATION APPROXIMATIF 90p100(j)	DL50 Rat Peros (mg/kg)	RUMINANTS		AUTRES ESPECES (mg/kg)	OISEAUX (mg/kg)	VOIE CU- TANEE rat DL50 mg/kg)	POISSON (mg/l) DL50 48 H.	TOXICITE CHRONIQUE C . M . S . E
						Dose mini- mum létale (mg/kg)	Adultes Veaux					
PHOSPHATES	Dichlorvos	V	Vapona-	2 - 5	25	25	10	-	7-9	59	0,7	< 250
	Mévinphos	P	Atgard Phosdrin		3				1-4	3	-	0,8
	Chlorphenvin- phos	V	Supona, Ectoc	3 - 7 15-30	12	20	20	1200 (CN)		31		
THIONOPHOS- PHATES (Phos- thionates)	Parathion	P		15	3	20(L)	0,5	3(CN)	2-5	4	0,04	1
	Coumaphos	V	Asuntol		13	25(Bov)			30	860		5
	Chlorpyriphos	P	Dursban	-	100	500	-	-	20-50	< 2000	-	-
THIONOTHIO- PHOSPHATES Phosphorodi- thioates)	Malathion	V	Cythion	7-15	880	100	20	-	400	4000	0,02	100
	Carbophéno- thion	P	Trithion	15-30	6	25	-	-	120	22	0,2	5
	Temephos	P	Abate	60	1000	-	-	-	-	> 1000	1,5	2
PHOSPHORAMI- NES	Cruformate	V	Ruélène	-	660	100	50	15(Pc)	-	-	-	10
	Trichlorfon	V	Néguvon	10-15j	450	75-100	10	-	-	2800	0,16	500

SOURCE : KECK (23)

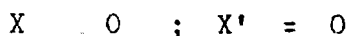
V = usage vétérinaire
P = Usage phytosanitaire
Cn = Chien

Ct = Cat
Pc = Porc
Cv = Cheval

Ov = Ovin
Bov = Bovin
C.M.S.E = Concentration maximale sans effet
toxique au bout de 3 mois

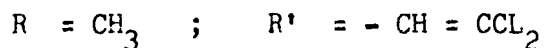
I₁.2.1 - LES PHOSPHATES

Dans cette classe nous avons :

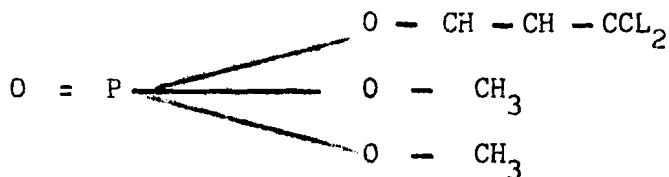


Comme exemple nous pouvons citer :

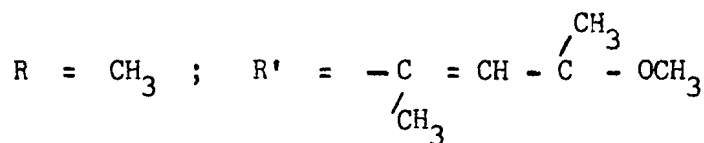
- les dichlorvos dans lequel



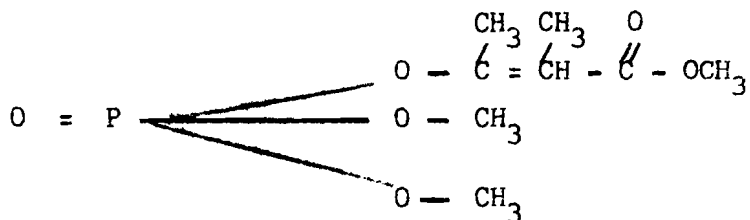
Cette structure lui confère le nom chimique de diméthyl-dichlorovinyl-phosphate.



- le mévinphos où nous avons :



Cette structure conduit à la formule générale suivante :



O,O - diméthyl - O - (1 - carbométhoxy - 1 propen - 2yl)
phosphate.


I₁.2.2 - LES THIONOPHOSPHATES OU PHOSPHOTHIOATES :

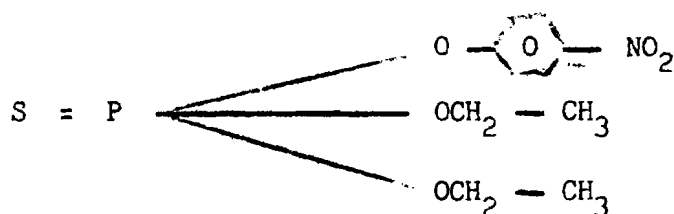
Dans cette classe nous avons :



C'est le groupe le plus important des insecticides organophosphorés.

Nous avons citer comme exemples :

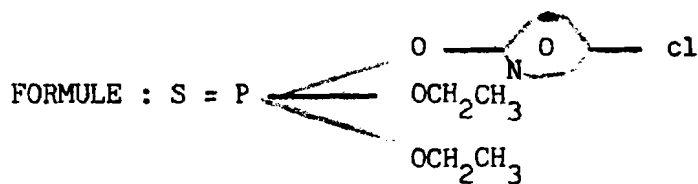
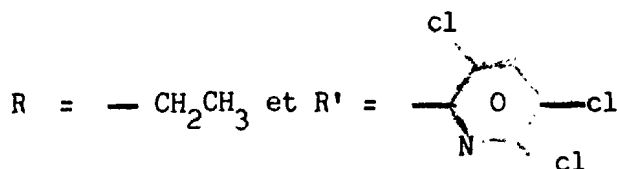
- le parathion avec $R = -CH_2CH_3$ et $R' =$  NO_2



Cette structure lui confère le nom chimique de diéthylparanitrophényl-thionophosphate.

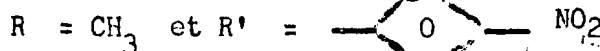
C'est l'un des plus toxique parmi les insecticides organophosphorés.

- le chlorpyriphos où nous avons.

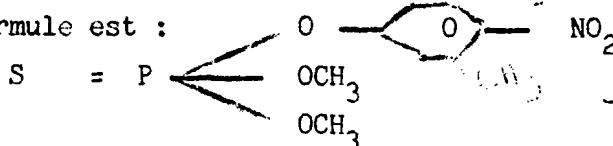


Cette structure lui donne le nom chimique de O,O - diéthyl - (3,5,6 trichloro 2 - pyridyl) thionophosphate.

- le fénitrothion avec



sa formule est :



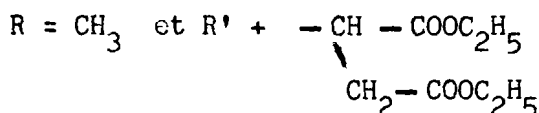
Cette structure générale lui confère la dénomination chimique de 0,0 - diméthyl - (4 -nitro 3 méthylphényl) thionophosphate.

I₁.2.3 - LES THIONOTHIOPHATES OU PHOSPHORODITHIOATES

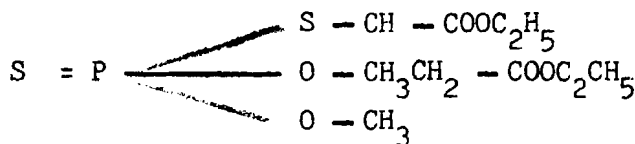
Dans cette classe nous avons :



Comme exemple nous citerons le malathion où



Ainsi sa formule générale est la suivante :



I₁.2.4 - LES PHOSPHORAMIDES

Les phosphoramides sont des dérivés beaucoup plus rares. Comme exemples nous citerons le cruformate et le trichlorfon.

AUTOTAL : Les insecticides organophosphorés sont des esters et des amides de l'acide orthophosphorique. Nous les avons regroupés en quatre classes chimiques ^{ces} composés présentent des caractères physico-chimiques à peu près équivalentes.

I₁.3 - LES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES .

Dans ce chapitre nous étudierons d'abord les propriétés physiques et ensuite les propriétés chimiques des insecticides organophosphorés.

I₁.3.1 - LES PROPRIETES PHYSIQUES .

Les insecticides organophosphorés se ^{présentent} sous les formes de liquides visqueux incolores OU brunâtres, ou de solides cristallisés incolores ou brunâtres. Ils ont une odeur alliacée désagréable. La solubilité de ces composés est faible dans l'eau, sauf le trichlofon, le DFP (di-isopropylfluorophosphate) et le mévinphos qui sont très hydrosolubles: Les insecticides organophosphorés sont très solubles dans les lipides, ce qui explique leur pénétration percutanée.

ROYAUME ALGERIEN
LES MINISTRES DE L'INDUSTRIE
ET DE L'ENERGIE
ALGER
LE 10/05/2010
12h 00

I₁.3.2 - LES PROPRIETES CHIMIQUES .

Parmi les nombreuses propriétés chimiques des insecticides organophosphorés, nous retiendrons principalement l'hydrolyse, le pouvoir alkylant et l'isomérisation.

I₁.3.2.1 - L'HYDROLYSE.

La vitesse d'hydrolyse des composés organophosphorés dépend de la structure chimique et des conditions de réaction qui sont : Le pH, la température, la nature du solvant ou l'existence de catalyseur. Par exemple l'accroissement de la température augmente la vitesse d'hydrolyse dans des proportions importantes.

I₁.3.2.2 - LES PROPRIETES ALKYLANTES.

Ces propriétés alkylantes ont été largement étudiées par ETO (14) Elles permettent d'expliquer certaines activités biologiques des esters phosphoriques. En outre ces propriétés alkylantes servent pour la synthèse de certains dérivés.

I₁.3.2.3 - L'ISOMERISATION .

L'isomérisation des insecticides organophosphorés est liée à la présence de 5 valences identiques du phosphore. Ceci permet de comprendre certaines réactions d'isomérisation par échange entre différents atomes. Par exemple, au cours de la préparation de certains thionophosphates, la température peut produire une isomérisation. Le parathion peut ainsi contenir 5 à 25 p/100 d'isomères . S - éthyl (7).

AUTOTAL : Les insecticides organophosphorés sont des substances qui se présentent sous forme de liquides et de solides, d'odeur désagréables, peu solubles dans l'eau mais très solubles dans les lipides. Depuis leur découverte, ces composés ont connu de nombreuses utilisations.

CHAPITRE II : USAGES DES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES.

Les composés organophosphorés ont été conçus au départ, entre autres à des fins militaires (24). En effet, juste avant la seconde guerre mondiale, des chimistes allemands synthétisèrent de nombreux esters organophosphorés dont les plus toxiques (tabun, sarin, soman) furent sélectionnés comme gaz de guerre. Mais, heureusement, les forces armées allemandes ne se servirent jamais de ces corps sans doute par crainte de représailles alliés. Les Anglais avaient en effet, synthétisé eux aussi un composé de structure similaire, le DFP. On ne tarda pas à entrevoir les propriétés insecticides de ces corps. et les dérivés moins volatiles, moins dangereux à manipuler, comme le parathion, furent mis au point.

Les insecticides organophosphorés sont actifs contre les insectes, qui ont des systèmes enzymatiques d'inactivation moins développés que les animaux supérieurs. Cela explique leur large utilisation dans les domaines thérapeutiques, agricole et sanitaire

II.-1 USAGES THERAPEUTIQUES

Les principales indications des organophosphorés en médecine vétérinaire sont des cas de parasitoses :

- ectoparasitoses dues aux arthropodes,
- différentes myiases,
- helminthoses

II.-1.1 - TRAITEMENT DES PARASITOSEES EXTERNES

Les insecticides organophosphorés sont utilisés dans la lutte contre les parasites externes des animaux comme : les punaises, les puces, les poux, les acariens des volailles et des animaux domestiques. Les formes d'utilisation de ces produits sont : poudre pour poudrage, pulvérisation liquide, bains, colliers insecticides à libération progressive.

II.-1.2 - TRAITEMENT DES DIFFERENTES MYIASSES.

Les insecticides organophosphorés ont été utilisés contre les myiases cutanées du mouton provoquées dans les pays chauds par les larves de *Lucilla sericata*. Pour cette larve les applications locales ou le traitement général per os avec du fénchlorphos ou avec du coumaphos ont donné de bons résultats. Chez le cheval, les larves gastriques de gastérophiles ont été traitées au trichlorfon par la voie orale avec succès. Chez le mouton, les larves cavitaires d'*œstrus ovis* ont été tuées par des applications locales de ruélène (9)

II.-1.3.- TRAITEMENT DES HELMINTHOSES.

De nombreuses recherches ont porté ces dernières années sur le traitement des helminthoses par des insecticides organophosphorés. Mais ce traitement est assez délicat car les effets varient avec les composés organophosphorés utilisés, la dose d'emploi, l'espèce de nématodes et son stade d'évolution (17).

L'apport des organophosphorés n'est pas négligeable en élevage, mais il est plus marqué dans la protection des végétaux.

II.-2.- USAGES AGRICOLES.

La principale indication des insecticides organophosphorés actuellement dans nos pays est agricole. Comme exemple nous citerons : les chlorpyrifos utilisé pour la protection des cultures maraichères et le fénitrothion contre les prédateurs des cultures. Cependant le traitement des cultures doit être réglementé pour réduire les risques d'intoxication pour les consommateurs et pour protéger les insectes utiles comme les abeilles. Dans de nombreux pays, notamment les pays européens, le traitement des cultures reste interdit selon KECK (28)

- 7 à 15 jours avant la récolte pour les ~~Insecticides~~ ~~Externes~~. exemples

Exemples: du diazion, du malathion, du parthion.

- 2 mois avant la récolte pour les insecticides externes ~~systemiques~~ comme le diméthoate et le mévinphos.

- Pendant la période de floraison pour les produits toxiques pour les abeilles.

Malgré leur importance dans le domaine agricole, les insecticides organophosphorés ont aussi des usages sanitaires non négligeables.

II₃ - USAGES SANITAIRES.

Ils consistent à la désinsectisation des locaux d'habitation et d'élevage. Les composés organophosphorés sont très actifs contre les mouches, les moustiques et autres insectes nuisibles.

Dans ce domaine les insecticides organophosphorés sont utilisés sous diverses formes :

- la pulvérisation
- l'épandage de poudre
- les plaquettes à libération progressive.

AUTOTAL :

Les organophosphorés, compte tenu de leur pouvoir insecticide et leur faible remanence dans le milieu ^{extérieur}, se sont substitués aux insecticides organochlorés. Mais, quel que soit le mode d'utilisation de ces insecticides, il persiste des risques pour l'homme, les animaux, les poissons et les insectes utiles (39). Dans le chapitre suivant nous étudierons ces risques essentiellement chez les animaux.

CHAPITRES III : INTOXICATION CHEZ LES ANIMAUX

III₁ - LA TOXICOCINETIQUE.

Le devenir des insecticides organophosphorés dans l'organisme découle de deux propriétés essentielles : la liposolubilité et la faible stabilité chimique de ces produits. La liposolubilité va ~~faciliter~~ faciliter le passage à travers les membranes biologiques.

III.1.1 - LES Voies d'absorption.

Les insecticides organophosphorés pénètrent par différentes voies d'absorption : digestive, pulmonaire, cutanée ou muqueuse.

III.1.1.1 - La voie digestive.

Par la voie digestive, les insecticides organophosphorés sont rapidement résorbés et sont décelables dans le sang moins d'une demi-heure après (16).

III.1.1.2 - La voie pulmonaire

L'absorption par la voie pulmonaire a lieu lors d'une exposition à des aérosols d'insecticides organophosphorés.

III.1.1.3 - Le contact cutané

Le contact cutané est important aussi bien en médecine humaine que vétérinaire. Chez l'homme, c'est sans doute la voie de pénétration la plus importante lors d'intoxication professionnelle (manipulateurs, pulvérisateurs). La vitesse et l'intensité de la pénétration trans-cutanée des insecticides organophosphorés augmentent avec la température (37)

III.1.1.4 - La voie muqueuse.

Comme voie muqueuse, nous citerons la voie oculaire chez l'homme, notamment par curiosité lors des pulvérisations aériennes.

III.1.2 - Transport et distribution tissulaire.

Nous étudierons dans ce paragraphe le transport et ensuite la distribution des insecticides organophosphorés dans l'organisme.

III.1.2.1 - Le transport des insecticides organophosphorés dans l'organisme.

Lorsque les insecticides organophosphorés ont pénétré l'organisme, ils sont véhiculés par le sang jusqu'aux divers organes où ils vont se localiser à des taux variables.

III.1.2.2 - La distribution des insecticides organophosphorés .

La liposolubilité des insecticides organophosphorés conditionne en partie leur distribution dans l'organisme, notamment leur affinité pour les tissus riches en lipides qui sont : les tissus nerveux, les tissus adipeux et le foie où ils subissent des biotrans formations. De même, on trouve un taux très faible de ces produits dans les muscles.

La faible stabilité chimique des insecticides organophosphorés explique qu'ils vont subir dans l'organisme des réactions de biotrans-formation variées, rapides et intenses.

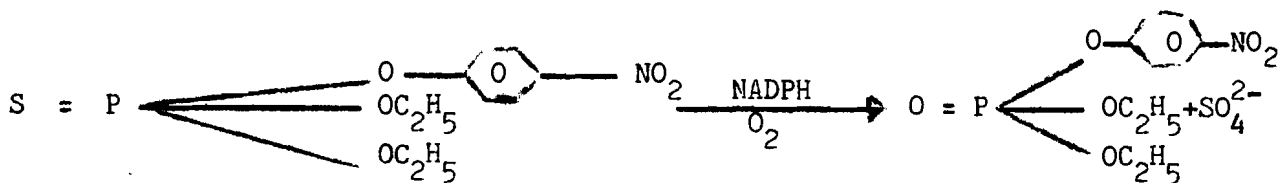
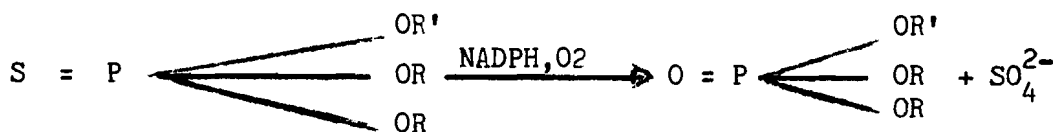
III.1.3 - Les réactions de biotrans-formation des insecticides organophosphorés.

Beaucoup d'insecticides organophosphorés ne sont pas directement actifs, mais activés en produits toxiques dans l'organisme (29) grâce à trois principaux types de réactions qui sont :

- les réactions d'oxydation
- les réactions d'hydrolyse
- les réactions de conjugaison.

III.1.3.1 - Les réactions d'oxydation.

Ces réactions d'oxydation s'effectuent surtout dans le foie grâce aux systèmes enzymatiques microsomaux. De nombreuses réactions oxydatives peuvent intervenir comme : les réactions de désalkylation et les réactions d'hydroxylation. Nous nous intéresserons en particulier aux réactions de désulfuration oxydative. Ces dernières transforment les insecticides organophosphorés soufrés en dérivés oxydés (forme active et toxique) ; c'est une bioactivation.



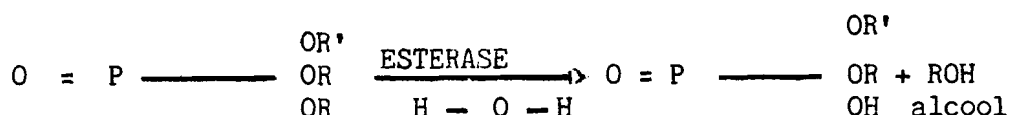
Parathion

paraoxon

Ainsi, la parathion est oxydé en paraoxon qui possède une activité anticholinestérasique mille fois supérieure, du fait de l'augmentation du caractère électrophile de l'atome de phosphore et donc de la réactivité biologique. La conséquence toxicologique de cette réaction est que les insecticides organophosphorés soufrés ne deviennent actifs et toxiques qu'après une activation métabolique qui se fait de façon progressive.

III. 1.3.2 - Les réactions d'hydrolyse.

Contrairement aux réactions d'oxydation, les réactions d'hydrolyse donnent naissance à des métabolites beaucoup moins toxiques que les composés de départ et constituent donc des réactions de détoxification vraies. Ces réactions d'hydrolyse s'effectuent grâce à des estérases de différents types, ou à des amidases et se localisent surtout dans le foie, le plasma et à moindre degré dans le tube digestif.



III. 1.3.3 - Les réactions de conjugaison.

Des réactions de glucurono et sulfo-conjugaison peuvent s'effectuer sur les métabolites d'oxydation, d'hydrolyse ou de réduction. Elles aboutissent en règle générale à une inactivation ou à une élimination rapide des dérivés conjugués.

Certaines variations s'observent dans la rapidité et l'intensité des réactions de biotransformation.

III. 1.3.4 - Les variations en fonction des composés organophosphorés

L'hydrolyse des insecticides organophosphorés soufrés s'effectue en moyenne moins rapidement que les insecticides organophosphorés oxygénés. Ceci confère aux insecticides organophosphorés soufrés une persistance un peu plus importante, aussi bien dans le milieu extérieur que dans les organismes.

De la même façon, les dérivés à liaison amide comme le trichlorfon sont moins rapidement hydrolysés que les dérivés à liaison ester. De ce fait, on utilise souvent les insecticides organophosphorés soufrés ou à liaison amide comme anti-parasitaires systémiques.

III.1.3.5.- Les variations en fonction des espèces animales.

Certains insecticides organophosphorés, notamment le malathion sont très peu toxiques pour les animaux supérieurs mais sont par contre toxiques pour les insectes. Ceci, du fait d'une différence importante d'inactivation par les estérases, qui sont très abondantes chez les premiers mais, beaucoup plus réduites chez les seconds. Après leurs biotransformations, les insecticides organophosphorés doivent être éliminés.

III.1.4 - L'élimination des insecticides organophosphorés.

L'élimination des insecticides organophosphorés de l'organisme se fait essentiellement sous forme dégradée. Cette élimination se fait surtout par la voie urinaire, beaucoup moins par la voie biliaire.

AUTOTAL :

Le métabolisme des insecticides organophosphorés est rapide et intense. Ceci les oppose aux insecticides organochlorés (Lindane, DDT, HCH,..) qui sont des substances non cumulatives et facilement dégradées et éliminées.

III.2 - ETUDE TOXICOLOGIQUE DES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES.

Les intoxications que les insecticides organophosphorés entraînent surviennent dans certaines circonstances.

III.2.1 - Circonstances des intoxications.

Les intoxications par les insecticides organophosphorés peuvent s'observer chez toutes les espèces animales. Elle frappent surtout les ruminants domestiques, plus particulièrement les bovins (23). Les animaux sauvages et les hommes sont également atteints. Ces intoxications sont soit d'origine accidentelles, soit consécutives à un traitement antiparasitaire.

III.2.1.1 - Les intoxications d'origine accidentelle.

Diverses circonstances sont possibles, parmi lesquelles l'ingestion directe de produits ou de préparations insecticides, d'herbes ou de fourrages traités, ou plus rarement la consommation d'eau polluée lors de ruissellement à partir des surfaces traitées. Il s'agit chez l'homme d'une ingestion involontaire (aliments contaminés) ou volontaire (suicide). Ces intoxications se rencontrent également par exposition des animaux au pâturage et des hommes au champ lors d'un traitement phytosanitaire effectué sur les cultures, notamment lors de traitements aériens mal conduits avec les produits ULV (ULTRALOW Volume). Cette dernière modalité est plus fréquente chez les animaux sauvages.

Dans ce même cadre, on peut remarquer une contamination importante des milieux aquatiques entraînant des mortalités massives de poissons.

III.2.1.2 - Les intoxications d'origine thérapeutique.

Ces intoxications surviennent surtout lors des traitements antiparasitaires internes et externes. Divers facteurs favorisent les intoxications par les insecticides organophosphorés.

III.2.2 - Toxicité et facteurs de variations de la toxicité des insecticides organophosphorés.

La toxicité des insecticides organophosphorés est fort variable. Si nous prenons comme repère la DL50 (dose létale 50) chez le rat par la voie orale nous distinguons (tableau n°1):

- des insecticides hautement toxiques, avec une DL50 rat inférieure à 50 mg/kg. Nous citerons comme exemples: le Dichlorvos, le mévinphos, le parathion, le carbophénothion

- des insecticides moyennement toxiques avec une DL50 rat comprise entre 50 et 500 mg/kg. Exemples : le diméthoate, le chlorpiryphos...

des insecticides faiblement toxiques dont la DL50 rat est supérieure à 500mg/kg avec comme exemples : le malathion, le téméphos...

La sensibilité des animaux aux insecticides organophosphorés dépend de certains facteurs.

III.2.2.1.- Les facteurs tenant à l'animal.

Pour ce qui concerne l'animal, nous verrons l'espèce, le sexe et l'âge.

III.2.2.1.1 - L'espèce animale.

Des études ont montré que les ruminants en particulier, se montrent plus sensibles que le rat aux organophosphorés considérés comme peu toxiques, Exemples : du malathion et du trichlorfon (tableau n°1). En effet, en prenant comme repère la DL50 rat par la voie orale, la DL50 par la même voie chez les ruminants adultes pour ces dérivés est de l'ordre de 100mg/kg de poids vif en moyenne. Chez les carnivores, le chat présente une sensibilité supérieure par rapport au chien, d'où un dosage plus faible de l'insecticide organophosphoré dans les colliers insecticides (3p100 chez le chat, contre 9p100 chez le chien).

III.2.2.1.2 - Le sexe

D'après certains auteurs, chez les bovins, les femelles seraient plus sensibles que les mâles à certains organophosphorés comme le malathion.

III.2.2.1.3 - L'âge de l'animal

Les jeunes animaux seraient nettement plus sensibles que les adultes, comme le montre au tableau n°1 la comparaison entre bovins adultes et veaux.

III.2.2.2 - Les facteurs tenant à l'environnement.

Des auteurs ont montré que, la température élevée (cas de nos pays) augmente les risques d'intoxication par les insecticides organophosphorés. Ceci en raison d'une volatisation accrue favorisant la pénétration par la voie respiratoire et d'une augmentation de l'absorption percutanée de l'insecticide.

III.2.3 - ETUDE CLINIQUE DES INTOXICATIONS PAR LES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES.

Nous étudierons d'abord le mécanisme d'action des insecticides organophosphorés, ensuite les symptômes des intoxications.

III.2.3.1 - Le mécanisme d'action toxique des insecticides organophosphorés.

Ce mécanisme d'action a été étudié par de nombreux auteurs, tels que BELLON (3), RIGOLE (34) et O'BRIEN (29). Ces différentes études nous montrent que, si cette pharmacodynamie demeure peu comprise chez les insectes, elle est par contre suffisamment établie chez les vertébrés (30). Chez les vertébrés, il est admis que du fait d'une analogie de structure avec l'acétylcholine, les insecticides organophosphorés se fixent fortement sur elle. L'action insecticide et toxicologique des organophosphorés est liée à cette inhibition des cholinestérases. Les cholinestérases une fois inhibées perdent leur pouvoir de détruire l'acétylcholine. Nous savons que l'acétylcholine est le médiateur chimique nécessaire au transfert de l'influx nerveux à différents niveaux, et est le médiateur du système parasymphatique.

Avant d'aborder l'étude du mécanisme d'action toxique des insecticides organophosphorés, il est peut-être nécessaire de donner un aperçu sur la nature des cholinestérases ; ainsi que le mécanisme de l'hydrolyse de l'acétylcholine par ces enzymes.

III.2.3.1.1 - Les cholinestérases.

Dans l'organisme, il existe deux types d'enzymes capables d'hydrolyser les esters de la choline : les estérases. Ces estérases diffèrent en fonction de la distribution et de la spécificité du substrat.

A)- Les acétylcholinestérases ou cholinestérases vraies ou spécifiques.

Elles ont une affinité plus grande, presque spécifique pour le substrat naturel, l'acétylcholine que tous les autres esters. Elles ne réalisent l'hydrolyse que de l'acétylcholine. Elles sont localisées au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques, des jonctions neuro-musculaires, des hématies.

B)- Les pseudocholinestérases ou cholinestérases non spécifiques.

Ce sont des enzymes peu spécifiques. Elles sont capables d'hydrolyser un nombre assez varié d'esters synthétiques et naturels, y compris l'acétylcholine.

La constitution du site cationique est plus complexe et on pense qu'un noyau imidazole apporté par l'histidine et un groupement hydroxyle de la sérine interviennent probablement. Le complexe enzyme - substrat se forme d'une manière classique.

Dans un premier temps, l'acétylcholine se fixe sur le centre actif de la cholinestérase grâce à l'attraction de l'azote chargé positivement par le site anionique. L'OH de la sérine, grâce au doublet libre de l'oxygène, opère une attaque nucléophile sur le carbone du radical acétyl chargé positivement, comme le montre la figure n°2

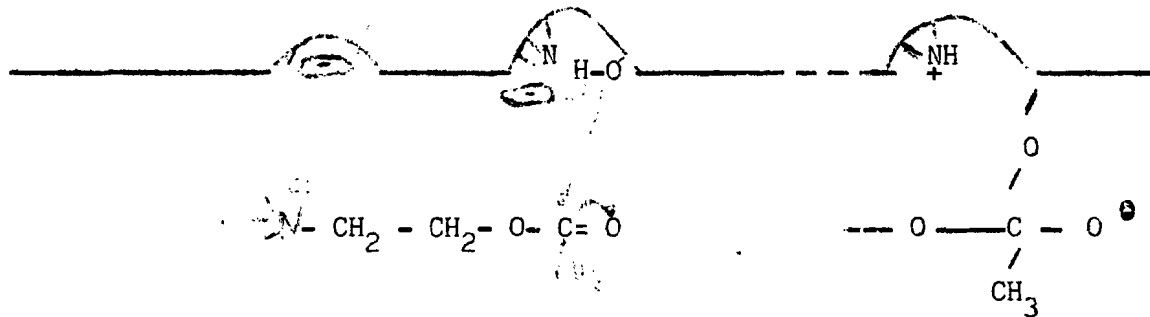


FIGURE N°2 : FORMATION DU COMPLEXE ENZYME - SUBSTRAT.

Les 2 électrons de la liaison covalente OH partent sur l'oxygène et servent à former une nouvelle liaison covalente avec le carbone. Ce dernier, déjà tétravalent, doit rompre une de ses liaisons avec l'oxygène terminal en lui cédant un électron. Cet oxygène prend alors une charge négative. Le proton libéré lors de la scission du groupement OH de la sérine vient se fixer sur l'azote de l'histidine qui l'attire grâce à son doublet libre. L'azote se charge alors positivement. Aussitôt s'effectuent les remaniements électroniques aboutissant à la libération de la choline et l'acétylation de la cholinestérase, comme le montre la Figure n°3

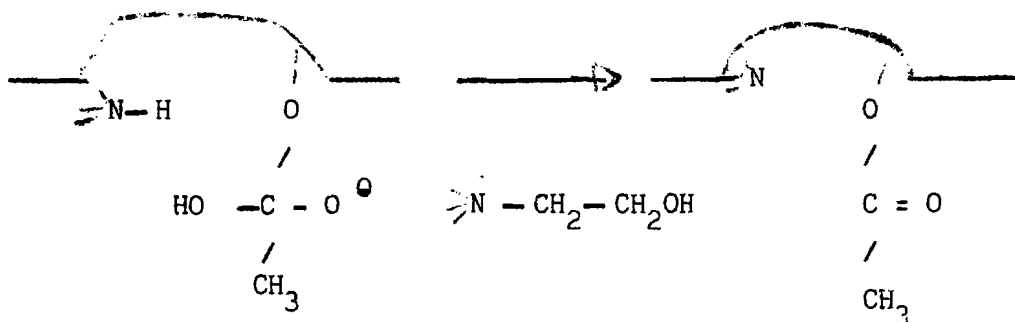


FIGURE N°3 : ACÉTYLATION DE L'ENZYME.

La liaison entre le carbone et l'oxygène de la choline se reforme entre l'oxygène et l'hydrogène fixé sur l'histidine qui rend un électron à l'azote. Le carbone désormais déficitaire d'un électron forme une seconde liaison avec l'oxygène acétylique qui dispose d'un électron libre. L'hydrolyse peut alors s'effectuer. Le groupement OH de l'eau opère une attaque nucléophile sur le carbone du reste, comme le montre la figure n°4. La double liaison C = O redevient une liaison

simple, le doublet étant reporté sur l'oxygène, ce qui permet au groupement OH de l'eau de se fixer sur l'atome de carbone désormais déficitaire d'un électron. Le proton H se trouve attiré par l'azote de l'histidine.

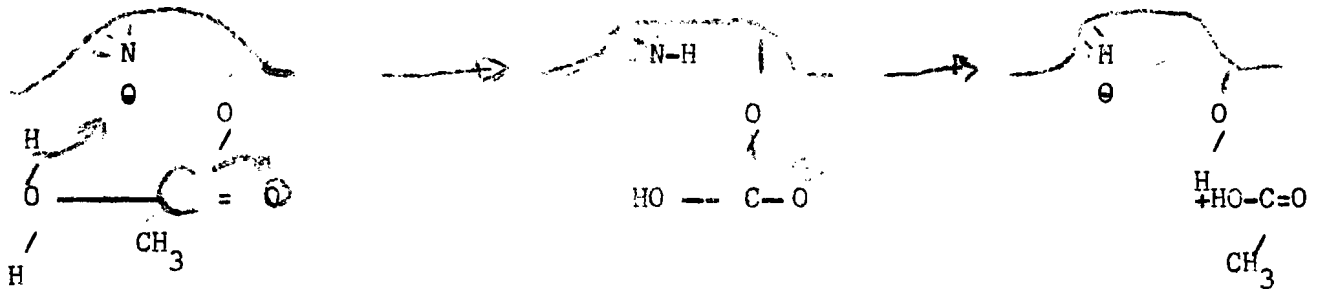


FIGURE N° 4 : HYDROLYSE DE L'ENZYME

Puis, un réarrangement se produit aboutissant à la formation de l'acide acétique et à la restitution de l'enzyme libre.

Ces deux dernières phases durent plus longtemps. Mais, on peut les considérer comme rapides par rapport aux phénomènes qui évoluent lors d'interaction avec les organophosphorés comme nous le verrons ci-après.

III. 2.3.1,3 - Mécanisme d'inhibition de l'acétylcholinestérase par les organophosphorés.

Les perturbations induites par les organophosphorés résultent du blocage de l'un des sites de la cholinestérase grâce à une ressemblance structurale avec l'acétylcholine.

En règle générale, la ressemblance ne conduit qu'à l'occupation du site estérasiqne du fait de l'absence de fonction ammonium quaternaire dans la grande majorité des organophosphorés.

La réaction générale peut s'écrire de la même façon que précédemment en 3 étapes sur le plan moléculaire. Il se forme tout d'abord un complexe enzyme-substrat, voir la figure n°5.

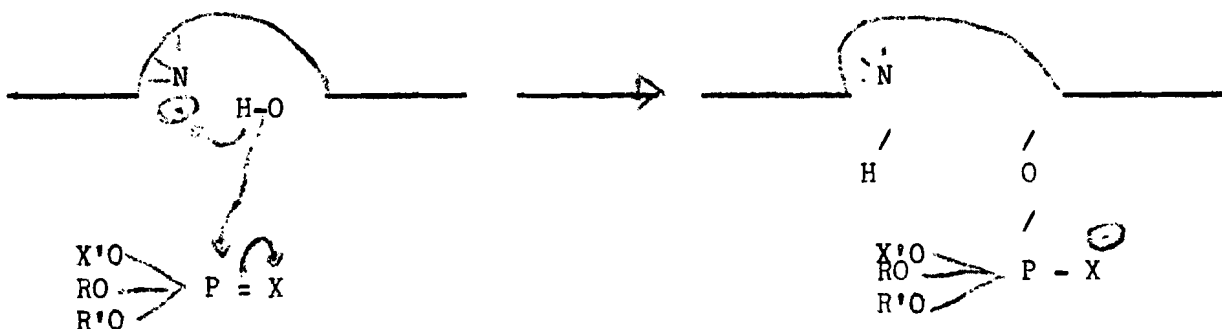


FIGURE N°5 : FORMATION COMPLEXE ENZYME-SUBSTRAT.

Puis l'enzyme est phosphorylée comme le montre la figure n°6.

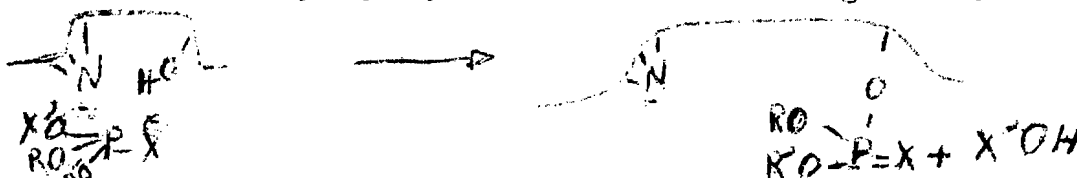


FIGURE N° 6 : PHOSPHORYLATION DE L'ENZYME.

La liaison oxygène-phosphore covalente est plus forte que la liaison carbone-oxygène de la cholinestérase acétylée, du fait du caractère plus électrophile du phosphore par rapport au carbone.

La régénération d'enzyme en présence d'eau est donc très difficile, d'où une inhibition quasi irréversible de la cholinestérase par l'organophosphoré et une accumulation d'acétylcholine non dégradée, qui entraîne des troubles lorsque cette inhibition irréversible se produit. La régénération de l'activité enzymatique dépendra exclusivement de la synthèse de nouvelles molécules d'enzyme.

Ainsi, l'accumulation d'acétylcholine se traduit par une excitation de tous ses récepteurs, en fonction de leur sensibilité au neurotransmetteur.

L'excitation des récepteurs muscariniques entraîne des signes de types parasympathicomimétique (syndrome muscarinique) ; celle des récepteurs nicotiques situés au niveau des plaques motrices entraînera des signes neuromusculaires (syndrome nicotinique). En dehors de ces effets au niveau des cholinestérases, les insecticides organophosphorés présentent également une affinité importante pour d'autres estérases comme les carboxyestérases et les ATPases qu'ils inhibent. Cette action peut être en relation avec les phénomènes de neurotoxicité observés.

Le mécanisme d'action anticholinestérasique des insecticides organophosphorés permet de comprendre les symptômes observés lors des intoxications, symptômes dus essentiellement, comme nous venons de le voir, à l'accumulation de l'acétylcholine.

III.2.3.2 - Symptômes des intoxications

Les insecticides organophosphorés donnent lieu à de nombreux cas d'intoxication chez les animaux et il y a des cas signalés chez les hommes par suite de leur large utilisation.

En fonction du délai d'apparition des symptômes, nous pouvons distinguer deux types d'intoxication d'importance inégale:

- l'intoxication à court terme, regroupant les symptômes aigus et suraigus, survient rapidement après l'exposition. Ce sont d'ailleurs les plus fréquents.
- l'intoxication à long terme qui est due à la toxicité retardée. Elle est beaucoup plus rare.

III. 2.3.2.1 - Symptômes de l'intoxication à court terme.

L'intoxication par les insecticides organophosphorés provoque des symptômes théoriquement identiques chez les différentes espèces animales. L'accumulation de l'acétylcholine induite par l'action anticholinestérasique de ces composés entraîne trois types de manifestations :

- un syndrome muscarinique,
- un syndrome nicotinique,
- des troubles du système nerveux central.

A) SYNDROME MUSCARINIQUE

Ce syndrome est composé de troubles de type parasympathicomimétique. Les effets muscariniques sont habituellement les premiers à apparaître et sont précoces. Ils correspondent à une stimulation exagérée du système parasympathique. Ce sont essentiellement :

* des signes digestifs : crampes abdominales (coliques), nausées, vomissements, diarrhées, augmentation du péristaltisme et des sécrétions digestives.

* des signes respiratoires avec de la toux, de la dyspnée dues à une bronchostriktion et à une augmentation des sécrétions bronchiques.

* des signes cardiaques avec de la bradycardie.

* de l'incontinence vésicale et rectale; suite à un relâchement des sphincters.

* une augmentation des sécrétions aboutissant à une hypersalivation, du jetage } du larmoiment et de l'hypersudation.

* des céphalées, une vision trouble, du myosis.

B) SYNDROME NICOTINIQUE

Ces signes sont en principe plus tardifs. Mais ils peuvent se superposer aux signes muscariniques, en se manifestant en général quand les symptômes muscariniques ont déjà atteint un degré modéré de sévérité. Il s'agit des troubles neuromusculaires dus à l'hyperstimulation des récepteurs nicotiniques des plaques motrices.

Il se produit une stimulation de l'activité musculaire, avec fibrillation musculaire d'abord localisée à la face; aux paupières, à la langue, puis survient une généralisation progressive. Les contractions musculaires involontaires entraînent, une démarche raide, évoluant vers une hypertonicité musculaire avec tétanisation. Ensuite, au fur et à mesure que l'acétylcholine s'accumule au niveau des jonctions neuromusculaires, on remarque une dépression de l'activité musculaire, avec faiblesse musculaire et paralysie des muscles. Les troubles respiratoires représentant une cause importante de mortalité.

C) TROUBLES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

Les troubles nerveux centraux varient avec l'espèce, voire l'individu. En effet, on note une dépression plus ou moins intense chez les grands animaux,

avec prostration et coma, alors qu'on note une excitation nerveuse plus fréquemment chez les carnivores domestiques avec des phases convulsives. Chez l'homme on note de l'anxiété, des vertiges, des céphalées, des convulsions, du coma.

L'évolution de cette intoxication à court terme est souvent de 48 heures. Elle est mortelle, par suite d'une insuffisance respiratoire aiguë qui est due à une paralysie spasmodique des muscles respiratoires, à une bronchostriction et parfois à un œdème pulmonaire. La plupart de ces intoxications régressent sous traitement. Un certain nombre de séquelles sont cependant signalées : syndromes psychiques et neurologiques (démýélinisation), anomalies tubulaires rénales : glycosurie, diminution du pouvoir d'acidification urinaire.

III. 2.3.2.2 - Symptômes de l'intoxication à long terme ou retardée.

Ces symptômes retardés sont rarement observés. Ils surviennent plusieurs jours à plusieurs semaines après l'exposition répétée à certains esters organophosphorés. Il se produit un effet cumulatif : chaque exposition peut entraîner une augmentation du degré d'inhibition de l'activité cholinestérasique du système nerveux. Lorsque cette inhibition a atteint un certain degré, des symptômes similaires à ceux de l'intoxication aiguë apparaissent. Comme symptômes retardés, nous pouvons citer :

- les troubles de neurotoxicité retardée
- les réactions allergiques
- les effets embryotoxiques.

A) LES TROUBLES DE NEUROTOXICITE RETARDEE

Ces troubles peuvent survenir quelques jours à quelques semaines, soit après intoxication immédiate, soit après une exposition des animaux à des doses plus faibles ne déterminant pas des signes immédiats. Ces signes sont relativement peu fréquents, ils surviennent surtout avec certains insecticides organophosphorés comme le triarylphosphate, le triorthocrésylphosphate. Chez l'homme, les signes attribués à cet empoisonnement sont, un léger désordre gastro-intestinal ou une diarrhée qui dure deux ou trois jours (38). Des signes similaires ont été retrouvés chez les animaux (38). On remarque aussi de temps en temps des pertes de doigts chez l'homme (38) et des pertes de sabots et d'ongles chez les animaux (1).

Préférentiellement chez des espèces déterminées comme les ruminants, les volailles, le chat, l'homme, on note une dégénérescence axonale et une démýélinisation (23). Ceci est probablement lié à la formation d'un complexe " neurotoxique " entre une enzyme carboxyestérase et certains organophosphorés, qui induirait une perturbation du métabolisme cellulaire. Il en résulte une faiblesse musculaire, de l'ataxie, de la parésie évoluant fréquemment vers une paralysie du train postérieur.

B)- LA DERMATOSE ALLERGIQUE

Ces symptômes surviennent lors de contacts prolongés avec un organophosphoré, en particulier avec les colliers insecticides à base de dichlorvos chez les carnivores domestiques.

C)- L'EMBRYOTOXICITE

Expérimentalement des auteurs ont montré que certains organophosphorés peuvent provoquer chez les rongeurs de laboratoire et les volailles des malformations fœtales, des résorptions fœtales et une hypertrophie placentaire.

La fréquence des intoxication chez les animaux et les risques des hommes nous imposent des moyens de diagnostic précis et rapide afin d'appliquer une thérapeutique efficace.

III.2.4 - Le diagnostic des intoxications par les insecticides organophosphorés.

Le diagnostic de l'intoxication par les insecticides organophosphorés repose essentiellement sur quatre éléments :

- le diagnostic clinique
- le diagnostic épidémiologique
- le diagnostic nécropsique
- le diagnostic de laboratoire.

III.2.4.1 - Le diagnostic clinique et épidémiologique

Le diagnostic clinique de l'intoxication par les insecticides organophosphorés serait difficile dans un cas isolé. En général plusieurs animaux sont simultanément atteints, ce qui facilite les investigations, car l'on retrouve dans ce cas l'ensemble des symptômes caractéristiques. Comme dans tous les cas d'intoxication chez les animaux, les commémoratifs sont très importants à considérer. Ainsi, la rapidité d'apparition des symptômes, l'observation de salivation, de larmolement, de signes respiratoires, avec un symptôme nerveux d'allure parasymphicomimétique, survenant après des pulvérisations d'insecticides organophosphorés peuvent mettre sur la voie du diagnostic.

III.2.4.2 - Le diagnostic nécropsique

L'examen post-mortem des animaux ne peut apporter beaucoup de renseignements, à cause d'un manque de spécificité des lésions induites.

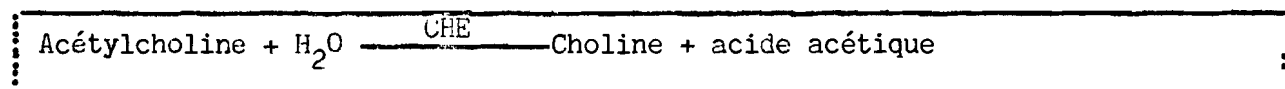
III.2.4.3 - Le diagnostic de laboratoire

Le diagnostic de laboratoire permet d'établir la certitude de l'intoxication par les insecticides organophosphorés. Pour rechercher la présence des insecticides organophosphorés dans les liquides biologiques, diverses méthodes de

laboratoire peuvent être utilisées. Parmi ces méthodes, deux dosages biologiques permettent le diagnostic et la surveillance de l'intoxication :

- le dosage du paranitrophénol urinaire, métabolite urinaire de certains organophosphorés, le parathion en particulier.
- le dosage des cholinestérases.

Les insecticides organophosphorés sont des composés ~~très~~ instables dans l'organisme. Après leur pénétration dans l'organisme, ils sont rapidement dégradés et éliminés. Cette instabilité et cette rapidité de dégradation demeurent les limites des recherches directes des résidus dans l'organisme. Dans la majorité des cas, le diagnostic expérimental est de type indirect. On recherche les effets dus au passage de l'organophosphorés dans l'organisme. Les méthodes d'analyse consistent à l'appréciation du degré d'inhibition des cholinestérases de l'animal suspect d'intoxication en mesurant l'activité cholinestérasique soit de l'encéphale, soit du sang. Pour le sang, le dosage se fait selon les espèces, soit au niveau du plasma, soit au niveau des érythrocytes, soit à ces deux niveaux. Cette mesure repose sur la réaction d'hydrolyse de l'acétylcholine.



En évaluant la vitesse d'hydrolyse d'une quantité connue et en la comparant à un témoin normal, on mesure l'activité cholinestérasique du sujet suspect. De nombreux méthodes ont été mises au point sur ce principe. La plupart d'entre elles permettent le dosage de la quantité d'acide acétique libéré par détermination en continu du pH, par colorimétrie, potentiométrie et titrimétrie. Nous classons ces méthodes en deux groupes :

- le premier groupe des méthodes se rapporte à la détermination de l'acétylcholine
- le deuxième groupe rassemble des méthodes de dosage de l'acide acétique libéré en un temps donné.

III.2.4.3.1. - Détermination de l'acétylcholine

Diverses méthodes sont utilisables. Nous décrivons la méthode de RUCKEBUSCH (36) qui est une des variantes de la méthode de HERSTRIN (22) étudiées chez les ruminants.

Le principe de cette méthode est simple. Par action de l'hydroxylamine sur l'acétylcholine non hydrolysée, en milieu alcalin, il se forme un acide hydroxamique qui donne avec le chlorure ferrique une coloration rose pourpre. Le protocole de la méthode est résumé au tableau N°2. p.2^a

TABLEAU N°2 : PROTOCOLE DE LA METHODE DE RUCKEBUSCH

	ESSAI	TEMOIN	REACTIF
0,5 ml de sang dans 3,6 ml d'eau distillée,			
pH 7,0.....	0,5ml	—	0,5ml
Tamponvéronal pH 7,4.....;	0,5ml	1ml	1,5ml
	5 mn à 38°C		
Chlorure d'acétylcholine (ACH) à 1p.1000.....	1ml	1ml	—
	30 mn à 38°C		
Hcl.....;	0,2 ml	0,2ml	0,2ml
Solution alcaline NH ₂ OH.....	0,4 ml	0,4ml	0,4ml
Solution acide de chlorure ferrique.....	0,4 ml	0,4ml	0,4ml
Eau distillée.....	3 ml	3 ml	3 ml
Acide trichloracétique 20p.100	1 ml	1 ml	1 ml
	Lecture au filtre 520mu		

Source : FALCY (16)

Dans un premier temps, on utilise 0,5 ml d'une dilution de sang au 1/10. L'hydrolyse enzymatique, mise en route au moment de l'addition du chlorure d'acétylcholine est bloquée 30 minutes après. La réaction colorée est effectuée sur la solution témoin contenant 1 mg d'acétylcholine puis sur les essais. La solution réactif sert à la mise à zéro du photomètre. Le pouvoir d'hydrolyse en 30 minutes est égale à la densité optique (D.O).

$$D.O. = \frac{\text{Témoin} - \text{essai}}{\text{Témoin}} = X \text{ mg de chlorure d'acétylcholine}$$

L'addition d'acide trichloracétique comme agent de précipitation des protéines entraîne une réduction de l'intensité de la coloration de 20p.100 environ, mais n'affecte pas le résultat final, puisque la même réduction s'observera chez le témoin.

III. 2.4.3.2.- Dosage de l'acide acétique libéré en un temps donné

A°)- METHODES TITRIMETRIQUES

Ces méthodes consistent à titrer l'acide acétique libéré au cours de l'hydrolyse au moyen d'un alaalin standard. Cette titration se fait, soit avec un indicateur externe, soit avec un indicateur interne, ou bien avec un potentiomètre.

- Méthode avec indicateur interne

Après addition de l'enzyme, on effectue soit la titration continue en maintenant constant le pH à sa valeur initiale (pH8,0), par addition de soude (NaOH) 0,01N (coloration rose léger du rouge crésol), soit la titration discontinue en laissant le pH s'abaisser (coloration jaune du rouge crésol) et en le rétablissant à chaque intervalle de 5 minutes par addition de NaOH 0,01N. Cette technique est plus pratique pour les dosages en série (40). L'activité cholinestérasique est déterminée par le volume de solution sodique utilisée en 20minutes.

- Méthode avec indicateur externe :

Le principe est le même. L'indicateur utilisé ici est le bleu de bromothymol. Celui-ci est disposé par gouttes sur une plaque de porcelaine. Mais, à l'inverse de la précédente, cette méthode est applicable pour les globules rouges, car leur teinte ne gêne pas dans ce cas l'observation du virage de l'indicateur(5)

- Méthode utilisant le potentiomètre :

On emploie pour le titrage un pH - mètre à électrodes de verre.

B) - MESURE D'UN DEGAGEMENT GAZEUX : METHODE D'AMON.

On mesure à l'appareil de WARBURG le dégagement du gaz carbonique formé en milieu tamponné bicarbonaté. L'acide acétique agit sur le liquide de RINGER bicarbonaté en atmosphère d'azote, contenant 5p.100 de gaz carbonique.

Cette méthode est de loin la plus précise pour l'étude de la cinétique enzymatique (16). Chez les bovins, en présence d'iodure d'acétylcholine, à la température de 38°C Cette méthode a permis de montrer que :

- le plasma possède non pas une activité nulle, mais seulement faible, celle-ci pouvant être inhibée par l'ésérine ;

- le sang total présente une activité cholinestérasique croissante en fonction du vieillissement et au-delà de 48 heures après les prélèvements ;

- l'activité cholinestérasique du sang peut varier dans des proportions allant du simple au double, d'un individu à l'autre

C° DÉTERMINATION D'UN ABAISSMENT DU pH

Pour la détermination de l'abaisseur du pH deux groupes de méthodes sont utilisés : les méthodes électrométriques et les méthodes colorimétriques.

- les méthodes électrométriques.

La méthode électrométrique la plus largement utilisée est la méthode de MICHEL (26). La vitesse d'hydrolyse de l'acétylcholine pour un échantillon de sang (plasma au globules rouges) à éprouver, est mesuré par l'abaissement du pH provoqué en milieu tamponné par la libération d'acide acétique.

Des variantes de la méthode de MICHEL (26) sont proposées par HANSON (20)(21). Cette méthode est adaptée au sang des bovins. Elle a été reprise par CHARY et COLLABORATEURS (6) et par RADELEFF et ses collaborateurs (33). De même, nous avons la méthode de ELLMAN (11).

- Les méthodes colorimétriques

L'abaissement du pH est ici suivi au moyen d'un indicateur coloré. Toutes ces méthodes dérivent de celle initialement proposée par LIMPEROS et RANTA pour le contrôle des cholinestérasas du personnel employé à l'épandage des insecticides.

Pour cette expérience, on constate que la solution de bleu de bromothymol vire au bleu-vert ou au jaune-brun en fonction de l'activité d'une goutte de sang (0,01ml) réagissant avec une solution d'acétylcholine pendant 25 à 30 minutes. On réalise une série de 9 étalons colorés, correspondant à l'éventail de 0 à 100p100 d'activité cholinestérasique totale dans un sang normal.

Nous décrivons ici la méthode électrométrique utilisée pour le sang des bovins par RADELEFF (33), dont les conditions expérimentales se rapprochent le plus de celle de la méthode initiale de MICHEL(26). Pour cette expérience 6 solutions sont nécessaires :

- 1 - solution saline : 0,9p.100 de chlorure de sodium
- 2 - saponine : 0,01p.100 dans l'eau distillée
- 3 - solution tampon : 4,1236g de barbital monosodique
0,5446g de phosphate monosodique
44,73 g de chlorure de potassium

Dissoudre dans 900 ml d'eau distillée, et ajouter approximativement 28 ml d'acide chlorhydrique pour ramener le pH final à 8,10 à 25°C. Compléter au litre avec l'eau distillée.

- 4 - Acétylcholine : 2 mg de chlorure d'acétylcholine dans 100 ml d'eau distillée
- 5 - Solution standard pour pH - mètre
- 6 - solution d'héparine à 10mg/ml

PROTOCOLE

* 5 ml de sang sont disposés dans un tube à centrifugation gradué, contenant 0,1 ml de la solution d'héparine : on centrifuge à 1600 tours par minute pendant 15 minutes et on élimine le plasma.

* Les cellules du culot de centrifugation sont mélangées à 2 ou 3 volumes de la solution saline. On centrifuge à nouveau pendant 15 minutes. Après avoir éliminé le surnageant on répète l'opération et on centrifuge pendant 20 minutes. On note le volume résiduel des cellules. On rajoute de la solution saline et on mélange de façon à avoir une solution de cellules à 50p.100.

* 0,4 ml de cette suspension cellulaire est disposé dans 9,6 ml de la solution de saponine pour réaliser l'hémolyse.

* 1 ml de la solution de cellules hémolysées, représentant 0,02 ml de cellules, est additionné de 1 ml de la solution tampon dans une coupelle de 5 ml. On mélange et on place cette coupelle dans un bain marie à 25°C. Attendre 10 minutes pour que l'équilibre thermique se réalise.

* Le Ph initial (pH₁) est mesuré au pH-mètre à 0,1 près. Puis on ajoute 0,2 ml de la solution d'acétylcholine, et on enregistre le temps. La réaction est poursuivie pendant une heure et le pH final (pH₂) est mesuré.

* On mesure sur un tube témoin sans liquide d'hémolyse la variation du pH non enzymatique (Δ pH).

On obtient l'activité cholinestérasique en unité pH/heure.

$$A = (\text{pH}_2 - \text{pH}_1) - \Delta \text{pH non enzymatique}$$

RESULTATS

Les auteurs concluent à l'absence de cholinestérase plasmatique chez les bovins et donnent des résultats de l'activité cholinestérasique érythrocytaire en variation d'unité pH/heure.

Ces méthodes analytiques d'appréciation de l'activité cholinestérasique revêtent une importance certaine dans le diagnostic des intoxications par les insecticides organophosphorés. Elle représentent souvent l'un des seuls moyens d'établir la certitude de l'intoxication par les insecticides organophosphorés.

Après le diagnostic, le traitement des intoxications par les insecticides organophosphorés doit être envisagé.

III.2.5 - Traitement des intoxications par les insecticides organophosphorés

Le traitement de l'intoxication par les insecticides organophosphorés découle du mécanisme d'action de ceux-ci. Ce traitement, dans le cas d'intoxication aiguë doit être très rapide. Il consiste à une élimination du toxique, un traitement symptomatique et un spécifique.

III.2.5.1 - Élimination du toxique

L'élimination du toxique est fonction de la voie de pénétration.

* En cas d'ingestion : On procède au lavage de l'estomac (intubation trachéale préalable sicema ou convulsion) au moyen d'eau bicarbonatée, puis on administre du charbon actif, de même qu'une purgation saline (30g de sulfate de Na).

* En cas de projection oculaire : lavage prolongé au sérum physiologique (ne pas employer de collure à l'atropine).

* En cas de contact cutané : on effectuera un désahabillage de la victime, puis lavage des téguments à l'eau savonneuse ou à l'alcool. Certains auteurs préconisent de couper d'abord les poils chez les animaux.

III.2.5.2 - Traitement symptomatique

a) - sont interdits les médicaments suivants :

- * Morphine ;
- * Théophylline ;
- * Coramine, lobéline ;
- * Largactil ;
- * Célocuriné (succinyl-choline).

b) - Réhydratation .

Elle se fait en fonction du ionogramme.

c) - Respiration assistée

La respiration assistée se fait au moyen d'analeptiques cardiorespiratoires (caféine, solucamphre), au mieux après désencombrement bronchique (aspiration trachéale). Elle est souvent indiquée d'urgence au masque ou après intubation, avec oxygénothérapie.

d) - Contre les convulsions, il est indiqué l'emploi de :

- * barbiturique
- * GARDENALND : 0,20g en sous-cutanée
- * ou DIPARCOLND : 0,10 à 0,25 g en IM

Mais il faut surtout un traitement spécifique.

III.2.5.3 - Traitement spécifique

Pour ce traitement deux actions sont menées:

- combattre l'effet de l'acétyl choline
- et lever l'inhibition des cholinestérases.

Ainsi, dans un premier temps on fait appel aux patholytiques surtout le sulfate d'atropine. Ce produit est efficace pour combattre les manifestations muscariniques. L'atropine n'est vraiment efficace qu'au début des intoxications par les insecticides organophosphorés. Elle n'aura plus d'effet que lorsque la phase nicotinique sera atteinte. Le sulfate d'atropine est utilisée à la dose de 0,5 à 1 mg/ml de poids vif. Un quart de la dose ^{se fera} utilisé par la voie intraveineuse (IV) le reste par la voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée. Ce protocole est répété toutes les 3 - 4 heures, jusqu'à l'apparition des signes d'atropinisation (en général à 1 - 2 jours) qui se manifestent par une mydriase, une tachycardie, une sécheresse des muqueuses (23) . A l'atropine, CECILE et JOURNEL (4) conseillent d'associer la diathazine. Ladiathazine (DIPARCOLND) sera utilisée sur la voie intermusculaire. Ce dérivé doué d'action ganglioplégique, agit sur les effets nicotinique des insecticides organophosphorés (asthénie, fibrillation musculaire, convulsions).

Pour lever l'inhibition des cholinestérases on administre des réactives
teurs de ces enzymes. Ceux ci sont des molécules qui présentent une forte affini-
té pour les cholinestérases et qui sont porteuses d'un groupement fortement nucléo-
phile, capable de déplacer l'organophosphoré de sa liaison avec l'enzyme. Ce pro-
cessus aboutit à la libération et à la réactivation des cholinestérases. On utilise
essentiellement des composés de type oxime, de formule : $R - CH = N-OH$. Le plus
connu est la pralidoxime (CONTRATHIONND). Elle est utilisée sous forme de chlorure
ou d'iodure, à la dose de 50mg/kg par voie intraveineuse (1),(42). Cette dose est
à répéter éventuellement 3 à 4 fois dans les premières 24 heures (23), en fonction :

- de la non amélioration des signes cliniques ;
- du taux de cholinestérase, qui en règle générale remonte rapidement
sous pralidoxime; Ce produit sert aussi à réduire les quantités d'atropine et à accé-
lérer la reconversion des signes cliniques de l'intoxication.

Il faut cependant connaître les limites d'action des oximes: elles agissent bien
sur les cholinestérases sanguines mais n'ont pas d'action sur les cholinestérases
cérébrales et n'améliorent donc pas les troubles de conscience de intoxications
sévères.

En dehors du traitement, la prévention ^{des} insecticides est nécessaire.

III.2.6 - Prévention des intoxications par les insecticides organophosphorés.

L'élément le plus important de la prévention est la connaissance exacte
de la toxicité des organophosphorés et de leurs voies de pénétration. Ces notions
doivent être connues de tous ceux qui peuvent être amenés à manipuler ces produits :
employés d'ateliers de conditionnement, vendeurs, agriculteurs. Les médecins, bien
entendu, doivent connaître la pathologie de ces toxiques.

Chez les travailleurs, la prévention particulière à chaque cas comprend,
au besoin, l'utilisation de vêtements protecteurs, de masques, de cabines à air
conditionné et de systèmes de ventilation adaptés.

La surveillance des taux de cholinestérases sanguines et particulièrement
des cholinestérases globulaires, est de grande utilité. L'interprétation d'une
diminution isolée de l'activité cholinestérasique chez un sujet asymptomatique
est difficile : une chute franche justifie cependant en quête et éviction provisoi-
re.

Plus sûre est l'appréciation du taux moyen dans une population d'ouvriers
exposés : une diminution de ce chiffre moyen doit faire reconsidérer l'ensemble
du dispositif de protection.

En cas d'utilisation de parathion, l'étude du taux d'élimination uri-
naire de 2 - nitrophenol constitue une méthode de surveillance.

Le dispositif thérapeutique doit être prévu afin de permettre un trai-
tement précoce en cas d'accident (atropine, contrathion*), et un transport rapide
vers un service de réanimation. L'administration de CONTRATHION* per os (1g) a été
proposée comme moyen de prévention des accidents.

CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

En conclusion, nous pouvons retenir de cette première partie que les insecticides organophosphorés sont des esters ou des amides de l'acide ortho-phosphorique, qu'ils se présentent sous les formes de liquides visqueux incolores ou brunâtre, ou de solides cristallisés. Ils sont volatiles, ont une odeur alliagée désagréable, sont en outre très peu solubles dans l'eau, mais très solubles dans les solvants organiques et les lipides. Ce sont de produits instables dans l'organisme et causent de toxications aiguës curables et dont une prévention est possible.

Au Sénégal, la Direction de la Protection des Végétaux (D.P.V.) est un organe d'intervention très actif dans le domaine de la protection des végétaux et des produits végétaux. Cette direction utilise divers types d'insecticides dont les organophosphorés occupent une place importante. La connaissance de la D.P.V. et ses activités est utile pour notre étude.

D E U X I E M E P A R T I E



LA DIRECTION DE LA PROTECTION DES VEGETAUX

(D.P.V.) DU SENEGAL ET SES ACTIVITES.

La deuxième partie de notre étude porte sur la Direction de la Protection des Végétaux du Sénégal.

Elle comporte trois chapitres :

- Généralités sur la D.P.V.
- Préparation des campagnes de traitements phytosanitaires
- lutte contre les ennemis des cultures et récoltes.

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA DIRECTION DE LA PROTECTION
DES VEGETAUX DU SENEGAL.

Dans ce chapitre, nous aborderons sommairement l'historique et les attributs de la Direction de la Protection des Végétaux, et nous donnerons l'organigramme de cette direction.

I₁ - Historique et attributs

I_{1.1} - Historique

Au lendemain de l'Indépendance de notre pays (1960), il y avait déjà la Direction des Services Agricoles (D.S.A.) qui s'occupait de tous les problèmes agricoles. En 1974, est née la D.P.V en tant que Direction rattachée à la D.S.A.

Quatre ans après (1978), un centre de formation de la Protection des Végétaux a été construit au kilomètre quinze route de Rufisque, sur les fonds USAID. Les locaux de la dite Direction n'ont vu le jour qu'en 1986.

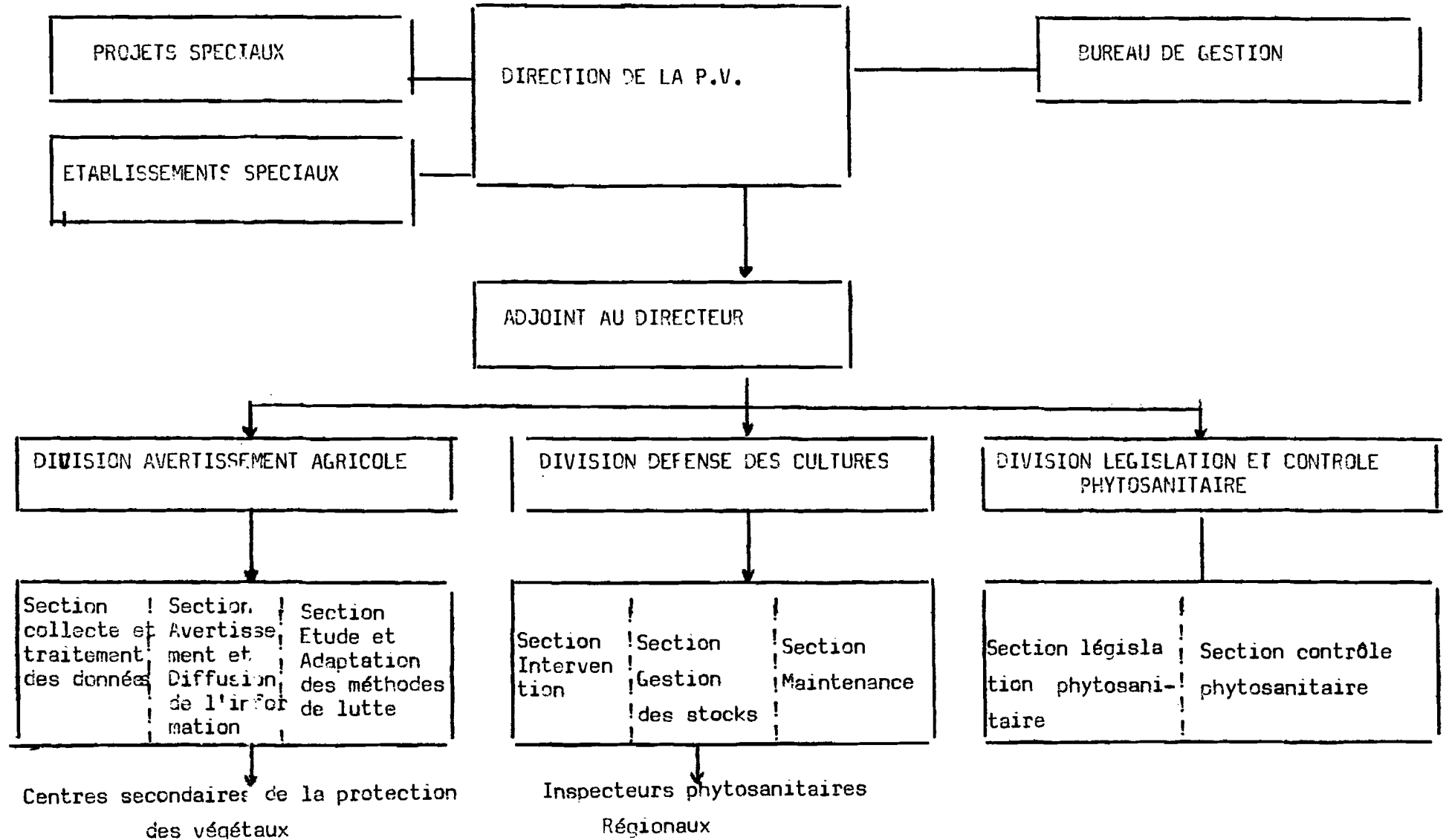
I_{1.2} - Attributs

L'attribut principal de la Direction de la Protection des Végétaux est la protection sanitaire des végétaux et des produits végétaux.

I₂ - Organigramme de la Direction de la Protection des Végétaux

L'organigramme; figure N°7, p.34 renseigne sur les différentes structures au sein de la Direction de la Protection des Végétaux.

FIGURE N°7 : ORGANIGRAMME DE LA DIRECTION DE LA PROTECTION DES VEGETAUX



CHAPITRE III : PREPARATION DES CAMPAGNES DE TRAITEMENTS PHYTOSANITAIRES

Nous verrons dans ce chapitre les agents intervenants sur le terrain, le matériel, les produits utilisés au Sénégal, un exemple de contribution des bailleurs de fonds, la formation et l'information, la prospection de zones à traiter.

II.1- Les agents intervenant

Les agents intervenant sur le terrain sont ceux de la DPV, Tableau n°3 p.36, chacun jouant un rôle donné. Comme exemple nous citerons :

- le personnel temporaire saisonnier qui est recruté chaque année avant le démarrage de la campagne et composé de nouveaux et d'anciens manœuvres, en fonction du temps passé à la DPV. En effet, le contrat de certains saisonniers est renouvelé de façon régulière sur dix à quinze campagnes voire plus.

- les ingénieurs des travaux agricoles (ITA) jouant le rôle de chefs d'équipes dans une zone de traitement donnée,

II.2- Le matériel d'intervention.

En plus des véhicules et des matériels des appels d'offres résumés aux tableaux n°4 et 5, il y a une tenue de travail composée de couvre-chef, blouses, gants, bottes, lunettes, masques.

II.3 - Les produits agropharmaceutiques utilisés au Sénégal.

Les produits agropharmaceutiques utilisés au Sénégal dans le cadre des traitements phytosanitaires sont divers. On note essentiellement les organophosphorés dont le fénitrothion (SUMITHION*) occupe une place prépondérante. Ils sont consignés dans les tableaux n°4 et 5 p. 37 - 39. Ces composés sont obtenus généralement par appel d'offres.

TABLEAU N°3 : PERSONNEL DE LA D.P.V - 1986 / 1987

QUALIFICATIONS	NOMBRE
Ingénieurs agronomes	8
Ingénieurs des travaux agricoles	32
Agents techniques d'agriculture	19
Techniciens horticoles	9
Chefs d'équipe	3
Chasseurs	13
Personnel administratif et subalterne	19
Personnel temporaire fixe	16
Personnel temporaire saisonnier	300
Mécaniciens	8
TOTAL :	427

B) - BESOINS EN VEHICULES ET MATERIELS

- Lot n° 12 : Dix-pick-ups diesel 4X4 + pièces détachées
- Lot n° 13 : pièces détachées pour maintenance de véhicules.
- Lot n° 14 : Deux breaks diesel 4X4, 10 places minimum.
- Lot n° 15 : Un brak diesel 6 à 9 places + pièces détachées.
- Lot n° 16 : Un camion ou camionnette dépanneuse 4X4
- Lot n°17 : Une camionnette tôleée 4X4
- Lot n° 18A: Quinze camions UBV à jet porté
- Lotn°18.B : Quatre camions UBV à attelage agricole
- Lot n°19.A: Outillage et équipement de garage
- Lot n° 19B : Trente ensembles pour contrôle des pulvérisations ULV
- Lot n° 19C : Deux petits réseaux d'irrigation pour 250 m²
- Lot n° 19D : Deux motoculteurs, puissance 7 à 10 Chevaux (CV)
- Lot n° 19E : Tracteurs diesel 4X4, puissance 40.C.V
- Lot n° 19F : Tracteurs diesel 4X4, puissance 80.C.V
- Lot n° 19G : Appicateurs nématocides automoteurs
- Lot n° 19H : Appicateurs nématocides à pals applicables aux motoculteurs
- Lot n° 19I : Poudreurs dorsales de grande capacité
- Lot n° 19K : Pulvérisateurs à dos
- Lot n° 19L : Atomiseurs UBV
- Lot n°19M : Tenues de protection contre les insecticides.

TABLEAU N° 5 : APPEL D'OFFRES N°1/87/MDR : BESOINS EN
VEHICULES; EN MATERIELS ET EN INSECTICIDES

A)- BESOINS EN VEHICULES ET EN MATERIELS

- Lot n° 1 : Dix camionnettes 4X4 diesel, 5 places, châssis long, équipée d'un poste radio émetteur + pièces détachées
- Lot n° 2 : Cinq camionnettes 4X4 diesel à châssis long + pièces détachées.
- Lot n° 3 : Une camionnette 4X2 diesel à chassis long, bâchée et plateau équipé de banquettes.
- Lot n° 4 : Un lot de matériel de garage (outillage, rayonnage et manutention)
- Lot n° 5 : Vingt cinq poudreuses à grandes portée type " canon" à entrainement par cadran et montables sur un attelage.
- Lot n° 6 : Quinze canons de pulvérisations UEV entraînés par un moteur diesel pour équiper les camionnettes des lots 1 et 2.
- Lot n° 7 : Dix camionnettes 4X4 diesel
- Lot n° 8 : Cinq camionnettes 4X4 diesel
- lot n° 9 : Une station wagon 4X4 diesel, 5,7 places empattement long
- Lot n° 10 : Dix Breaks

B)- BESIONS EN INSECTICIDES

- Lot n° 11 : Fénitrothion 500g/l ULV 120 750 L.
- Lot n° 12 : Pyridaphen 2p.100 PP..... 10 T.
- Lot n° 13 : Fénitrothion 2,5p.100 PP..... 900 T.
- Lot n° 14 : Propoxur 1p.100 PP..... 630 T.
- Lot n° 15 : Fénitrothion 500g/L.C.E..... 30 000 L/
- Lot n° 16 : Fénitrothion 250g/l + Fenvalérate 50g/l C.E.....10 000 L.
- Lot n° 17 : Thiophante métyl 35p.100 + thirame 20p.100+ Diazinon 15p.100 PP + adhésif + colorants pour protection des semences..... 2 T.
- Lot n° 18 : Fénitrothion 1,5p.100 + Fenvalérate 0,3p.100PP pour protection des denrées stockées..... 50 T.
- Lot n° 19 : Chlorophacinone 2,5g/l C.H.pour la préparation d'appâts contre les rongeurs arvicoles..... 200.L.

La lutte contre les ennemis des cultures et récoltes est nécessaire pour atteindre les objectifs d'autosuffisance alimentaire. De même, cette lutte doit permettre d'améliorer les acquis de la commercialisation des denrées alimentaires d'origine végétale. Pour la préparation de cette lutte, l'assistance des donateurs est importante à signaler.

II.4 - Contribution des bailleurs de fonds

Le recours aux bailleurs des fonds par la Direction de la Protection des Végétaux est fréquent et nécessaire, au cours de la préparation des campagnes de traitement des plantes. Nous citerons à cet effet la réunion des donateurs tenue au Ministère du Développement Rural (MDR) le 20 Mai 1987. A l'issue de cette réunion la République Fédérale d'Allemagne (RFA) a accepté la prise en charge du déplacement des pesticides et du matériel dans les régions et l'achat des pièces détachées pour un montant de 12 000 000 F.CFA. La France a aussi accepté le principe de trouver un hélicoptère si les autres bailleurs peuvent participer à la hauteur de 35 000 000 F.CFA par 100 heures de vol, etc...

L'apport des donateurs est certes important ; mais nous ne devons pas négliger l'information et la formation dans la préparation de la lutte contre les ennemis des cultures et récoltes.

II.5 - Formation et information en matière de protection des Végétaux.

II.5.1 - L'information.

L'information porte en général aussi bien sur la menace des insectes vis-à-vis des cultures que sur le danger des insecticides utilisés, ceci dans le souci de la protection de la Santé Publique. Les moyens d'information sont bien divers : les journaux (le quotidien " le SOLEIL "), les médias (radio-éducative rurale, télévision) et l'emploi des langues nationales pour diffuser les messages de la DPV en particulier avant et pendant les traitements aériens afin que les populations observent les précautions nécessaires pour éviter les intoxications (8). Comme exemples d'informations nous pouvons citer le quotidien " le Soleil " du Mercredi 15 Juillet 1987 qui a consacré de nombreuses pages sur l'ÉVÉNEMENT : " Lutte anti-acridienne, le SAHEL se mobilise ". Et le Vendredi 11 Décembre 1987, le même journal livre les résultats de la septième réunion annuelle et conférence de l'association des Entomologistes africains (A A I S) tenues à DAKAR. Cette réunion s'est achevée sur une note à l'attention des populations : " Il faut limiter l'usage abusif des pesticides " .

II.5.2 - La formation

Une formation préalable est nécessaire pour la protection des végétaux et la lutte contre les prédateurs des cultures et récoltes. Elle est destinée à une utilisation rationnelle des produits agropharmaceutiques disponibles et à éviter les intoxications. Elle s'adresse à tous les agents agricoles, du formateur au paysan. En particulier, à la DPV, les saisonniers bénéficient chaque année d'une formation au centre construit sur les fonds USAID.

II.6 - Prospection

La prospection permet de se rendre compte de la situation des cultures sur un itinéraire tracé, et de celle des insectes durant une période donnée. La prospection est réalisée sur l'ensemble du territoire national et conduit aux interventions immédiates ou à plus ou moins long terme, en fonction des dégâts.

II.6.1 - Situation phytosanitaire

Lorsque les ravageurs sont rencontrés, on doit les identifier en précisant les espèces, les stades évolutifs (larves, jeunes adultes ou préadultes, adultes), leur densité (nombre d'individus par mètre carré).

II.6.2 - Physionomie agronomique

Il s'agit de la situation des cultures et de la pluviométrie.

II.6.2.1 - Situation des cultures

Dans chaque localité ou zone, la situation des cultures (épiaison, montaison du sorgho, floraison, grenaison, maturation, récolte) doit être précisée.

II.6.2.2 - Pluviométrie

La pluie améliore la situation hydrique des végétaux, mais favorise aussi le parasitisme. La pluviométrie est donnée en fonction de la station et du mois.

Dans le tableau n° 6 p.42, nous donnons un exemple de prospection réalisée du 5 au 13 Octobre 1987 dans les régions de Thiès, Diourbel et Louga (8).

TABLEAU N° 6 : PROSPECTION DANS LES REGIONS DE THIES,
DIOURBEL, LOUGA DU 5 AU 13 OCTOBRE 1987

POSTES	JUIN	JUILLET	AOUT	SEPTEMBRE	CUMUL DU 30/9/87
THIES	2,2mm/2j	32,0mm/4j	95,1/2j	156,0mm/13j	285,3mm/21j
Bambey	0,6mm/1j	60,5mm/8j	128,1mm/ /13j	138,5mm/16j	327,7mm/38j
DIOURBEL	7,2mm/5j	84,8mm/7j	189,7mm/7j	116,9mm/17j	398,6mm/36j
MBACKE	34,0mm/4j	88,5mm/7j	151,3mm/13j	128,8mm/10j	402,6mm/36j
DAHRA	8,2mm/2j	106,2mm/5j	79,4mm/8j	232,5mm/9j	426,3mm/24j
BARKEDJI	55,0mm/4j	108,0mm/5j	11,0mm/8j	225,9mm/9j	499,9mm/26j
LINGUERE	13,0mm/3j	160,1mm/5j	126,4mm/8j	192,1mm/11j	501,4mm/27j

Source : Rapports hebdomadaires situation phytosanitaire
du 5 au 13 Octobre 1987 (8).

CHAPITRE III : LUTTE CONTRE LES ENNEMIS DES CULTURES ET RECOLTES.

Le démarrage, la durée et l'étendue des traitements phytosanitaires entrepris par la Direction de la Protection des Végétaux sont tributaires des précipitations atmosphériques (pluies) et leur répartition lesquelles conditionnent largement les cultures et récoltes ainsi que le réveil de la faune. La période d'intervention va généralement du mois de mai au mois de décembre, avec un optimum allant de Juillet à Novembre.

Dans ce chapitre nous aborderons successivement :

- l'objet de la mission de traitements phytosanitaires.
- les quantités de produits agropharmaceutiques et matériels utilisés en 1986 et en 1987.
- Le déroulement chronologique d'une mission

III.1 - Objet de la mission.

L'objectif principal de la Direction de la Protection des Végétaux est de ramener le parasitisme des végétaux à un seuil économique acceptable. Elle organise et dirige la lutte nationale phytosanitaire. Ainsi, suite à des messages parvenus au niveau de la D.P.V faisant état de signalisation d'infestation intense, des équipes d'intervention sont dépêchées sur le terrain.

La lutte contre les ennemis des cultures et récoltes nécessite la mise en route des moyens importants tant en appareillage technique qu'en produits agropharmaceutiques.

III.2 - Quantités de produits et matériels utilisées par la DPV en 1986 et 1987

Nous pensons qu'il n'est pas nécessaire de revenir sur les besoins exprimés en produits agropharmaceutiques, véhicules et matériels pour les campagnes 1986 - 1987 et 1987 - 1988 qui ont été consignés dans les tableaux 4 et 5 p. 38 - 39

Cependant nous signalons que sur la requête de la DPV soumise à la Croix Rouge Sénégalaise le 13 Juillet 1987 il a été mentionné, à titre indicatif, les quantités de produits agropharmaceutiques utilisés au cours de la campagne de traitement des plantes 1986-1987 comme suit :

a) - Intervention terrestre

- * 98 680 litres C.E (Concentrat'émulsifiable de fénitrothion)
- * 17 125 litres de produits ULV (Fénitrothion)
- * 6 175 litres de Fenthion
- * 960,750 tonnes P.P. (Poudre pour poudrage)

b) - Intervention aérienne

- * 386 000 litres de Malathion 96p.100
- * 124 100 litres de produits ULV

* 63 400 litres de Fénirothion 96p.100 et 500 ULV

* 33 000 litres de diazinon

Et au cours de la campagne 1987-1988 le besoin total exprimé pour les produits agropharmaceutiques s'élève à 162 750 litres CE et CH (concentra huileux) et 1 592 tonnes P.P.

III.3 - Déroulement chronologique d'une mission de traitement
Phytoprotecteur

Nous citons à cet exemple pratique : traitements phytoprotecteurs contre *Amsacta moloneyi* et les cantharides dans la région de Louga (département de Linguère), tableau n° 7 p. 45 et n° 8 p. 46.

TABLEAU N°7 : LUTTE CONTRE AMSACTA MOLONEYI REGION DE LOUGA DEPARTEMENT DE LINGUIERE DU 14 AU 31 AOÛT 1987

(Date de traitement)	(Zone d'intervention)	(Ravageurs identifiés)	(Plantes atteintes)	(Stade de phénologie)	(Nécâts)	(Superficie traitées)	(Cumul)	(Produits et Quantités utilisés)	(Résultats)
15.8.1987	Touba boïstare (Dahra)	Amsacta moloneyi	Arachide Mil	Floraison gynophorisation Tallage	Moyens	84,05ha		Fénitrothion (50 ULV) 50 litres	Passable, 40-50 p100 de mortalité
16.8.1987	"	"	Arachide	Gynophorisation Floraison	"	300,75ha	384,80 ha	150 l	"
17.8.1987	"	"	Jachère Mil	Développement Montaison	Importants Moyens	500 ha	884,80 ha	500 l	Excellent, 100 p100 de mortalité
19.8.1987	"	"	Arachide	Floraison	Légers	300 ha	1184, 80ha	300 l	"
20.8.1987	"	"	Arachide	Floraison	Moyens	304 ha	1488, 80ha	300 l	"
"	"	"	Jachère	Développement	Importants	100 ha	1584, 80ha	100 l	"
21.8.1987	"	"	Mil Arachide	Montaison Floraison Gynophorisation	Moyen	308 ha	1904, 80ha	300 l	"
23.8.1987	"	"	Arachide	Floraison	Importants	300,5 ha	2205, 30ha	300 l	"
"	"	"	Mil Arachide	Tallage Floraison	Moyens	308ha	2513, 30ha	300 l	"

NB : Avec la buse à deux trous les premiers traitements n'ont pas donné les résultats es-comptés(mortalité:40-50p100).
Nous avons essayé la buse à six trous qui a donné 97 à 100p100 de mortalité.De ce fait nous avons repris les premiers traitements en faisant un nettoyage systématique.

SOURCE :*DPV, rapports hebdomadaires d'activités du 14 au 31 Août 1987 (8)

TABIEAU N°2 : LUTTE CONTRE AMSACTA MOLONEYI, BOPIERS ET CANTHARIDES REGION DE LOUGA DU 14 AU 31 AOUT 1987

Dates des traitements	Zones d'intervention	Ravageurs identifiés	Plantes atteintes	stade phénologique	Superficie traitées	Produits et quantité utilisés	Résultats	
19/8/1987	Affé (sous préfecture Dahra)	Amsacta moloneyi	Niébé Arachide	Remiflication Floraison	Important 440 ha	Fénitrothion 50 ULV 250 l.	Bon	
19.8.1987	Gnéri (sous préfecture de Farkédji)	Amsacta moloneyi	Mil Arachide	Tallage Floraison	Moyens 94,50 ha	534,50 ha	70 l	BON
23.8.1987	Vélingara (sous préfecture Farkédji)	Amsacta moloneyi	Arachide	Floraison	Légers 23,30ha	567,80 ha	30 l	Bon
25.8.1987	Kadd Balordji (sous préfecture Dahra)	Amsacta moloneyi	Arachide Mil	Floraison Montaison	Moyens 150 ha	727,80 ha	150 l	Bon
25.8.1987	Kadd Balordji	Amsacta moloneyi	Mil	Montaison	Moyens 184 ha	831,00 ha	100 l	Bon
27.8.1987	Windou Panel (sous préfecture Dahra)	Cantharides Bopiers des tiges	Mil	Epiaison début de floraison	Légers 148 ha	979,80 ha	150 l	Bon
27.8.1987	Kadd Balordji (sous préfecture Dahra)	Amsacta moloneyi	Arachide	Floraison	Moyens 148 ha	1119,80 ha	Fénitrothion 500 ULV 150 l	Bon
28.8.1987	Kadd Balordji II	Amsacta moloneyi	Arachide	Floraison	Moyens 164 ha	1293,80 ha	150 l	Bon
28.8.1987	Windou Panel II (sous préfecture Dahra)	Cantharides	Mil	Début de Floraison	Légers 144 ha	1427,80 ha	150 l	Bon
29/8/1987	Affé Faulk (sous préfecture Dahra)	Amsacta moloneyi	Arachide	Floraison	Moyens 232 ha	1659,80 ha	150 l	BON

CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE

En conclusion, nous pouvons retenir de cette deuxième partie l'importance de la Direction de la Protection des Végétaux dont le rôle essentiel est le maintien du parasitisme des plantes à un niveau économique acceptable. Cet objet est atteint grâce aux traitements phytosanitaires avec divers insecticides parmi lesquels les organophosphorés occupent une place prépondérante. Ce sont des produits instables dans l'organisme. Ils causent des intoxications aiguës, Et le diagnostic de ces intoxications est surtout expérimental. Il est basé sur les méthodes de laboratoire.

CHAPITRE I : LE MATERIEL D'ETUDE.

Le matériel utilisé au cours de nos expériences est varié. Il comprend : les insecticides organophosphorés, les solutions, le matériel de laboratoire, les animaux et l'homme.

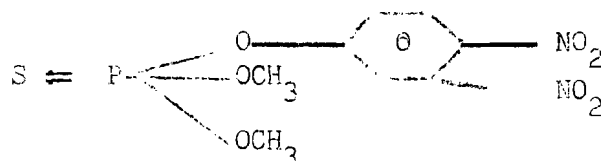
I.1 - Les insecticides organophosphorés.

Pour nos expériences, nous avons choisi, le SUMITHION qui, parmi les organophosphorés utilisés par les services de la protection des végétaux du Sénégal, occupe une place prépondérante.

I.1.1 - Le sumithion

Le principe actif de sumithion est le fénitrathion.

C'est un thionophosphate de formule :



C'est un insecticide organophosphoré utilisé contre de nombreux insectes. Il agit comme un vigoureux poison de contact et stomacal et a une pénétration modérée dans les tissus de la plante.

Il a été découvert par SUMITOMO chemical en 1958 et, dès lors il a été d'un usage élevé en agriculture, industrie, horticulture. De nos jours il est utilisé dans de nombreux pays du globe. Comme tout organophosphoré le fénitrothion se rencontre sous les formulations liquides et solides.

I.1.1.1 - Formulations liquides

- ULV Concentrate (ultra low volume concentrate)

* Sumithion L - 100

* Sumithion S - 100

* Sumithion super 100 ULV

- L V concentrate

* Sumithion L - 40

* Sumithion L - 40S

- * Sumithion L - 50
- * Sumithion L - 50S
- - Emulsifiable concentrate (EC)
 - * Sumithion 50EC
 - * Sumithion 3E
 - * Sumithion 30EC
 - * Sumithion 100EC
 - * Sumithion 60EC
 - * Sumithion 25EC
 - * Sumithion 20EC
- = - Flambée concentrate (FC)
 - * Sumithion 20 FL
- I. 1.1.2 - Formulations solides
 - - Wettable powder (W.P.)
 - * Sumithion 40 Wp
 - - Dust (D)
 - * Sumithion 1,5 D
 - * Sumithion 2E
 - * Sumithion 2D
 - * Sumithion 5D
 - * Sumithion 10D
 - * Sumithion HCD
 - - Granule (G)
 - * Sumithion 3 G
 - * Sumithion 5 G

Dans le tableau n° 9 p. 52 est résumé la toxicité du fénitrothion, en fonction de la formulation, de l'espèce animale, du sexe et de la voie d'administration.

TABEAU N°9 : TOXICITE DE FENITROTHION

FORMULATION	ANIMAL	SEXE	VOIE	DL50 (mg/kg PV
Sumithion technique (95p.100ULV)	Rat	mâle	per os	330
		femelle	per os	800
		mâle	percutanée	890
		femelle	percutanée	1200
		mâle	Intrapéritonéale	148
		femelle	intrapéritonéale	161
		mâle	sous-cutanée	840
		femelle	sous-cutanée	1300
	Souris	mâle	per os	1030
		femelle	per os	1040
	Bovin (holstein)	femelle	per os	> 300
Sumithion 50EC	Rat	mâle	per os	1300 - 1370
		femelle	per os	1300 - 1460
	Rat	mâle et femelle	percutanée	> 5000
Sumithion 40WP	Rat	mâle	per os	2800
		femelle	per os	2800
		mâle	percutanée	> 5000
		femelle	percutanée	> 5000
Sumithion 20 FL	Rat	mâle	per os	2320
		femelle	per os	3240
		mâle	percutanée	> 5000
		femelle	percutanée	> 5000
Sumithion L -100	Rat	mâle	per os	690
		femelle	per os	1100
		mâle	percutanée	1670
		femelle	percutanée	1670

SOURCE : SUMITHION, SUMITOCHEMICAL (8)

Le fénitrothion qui nous a été procuré par la Direction de la Protection des Végétaux est un produit ULV concentré à 500g/l

I.2 - LES SOLUTIONS

Les solutions nécessaires à nos dosages sont variées.

I.2.1- La solution de saponine

LA composition de cette solution est :

- Saponine..... 1g
- eau distillée q s p1000ml

Cette solution de saponine à 0,1p100 se garde au maximum 1 mois au réfrigérateur à + 4°C. Nous en utiliserons 49,5ml pour l'essai et 10ml pour le témoin.

I.2.2 - La solution tampon

Sa composition est la suivante :

- Barbital sodique.....0,315g
- Chlorure de potassium.....68g
- Bleu de bromothymol 0,142g
- Eau distillée q s p.....1000ml

La solution de tampon peut se garder 5 jours à +4°C. Nous en utiliserons 8 ml pour l'essai et le même volume pour témoin (blanc). De coloration verte, son pH doit être de 8,10 environ. Certains auteurs comme FALCY (16) s'étaient rendus compte que le pH de cette solution conservée pouvait descendre à 7,4. Il vaut donc mieux de la préparer extemporanément. C'est ce que nous avons fait.

I.2.3 - La solution de substrat

Elle se compose comme suit :

- Chlorure d'acétylcholine..... 1g
- Eau distillée q s p..... 100ml

La poudre de chlorure d'acétylcholine est très hygroscopique. Son flacon ne doit pas être laissé ouvert. Cette solution d'acétylcholine à 10mg par ml peut être conservée sans inconvénient plusieurs jours au réfrigérateur à +4°C. Nous en utiliserons 2ml pour l'essai, et le même volume pour le témoin.

I.2.4 - La solution de sérum physiologique.

- Chlorure de sodium 9g
- Eau distillée q s p..... 1000ml

Cette solution peut être conservée plusieurs jours sans inconvénient au réfrigérateur à + 4°C.

I.3- LE MATERIEL DE LABORATOIRE

La matériel de laboratoire comprend : les objets de verrerie, les appareils et les divers. Nous ne nous étendrons pas sur la description du matériel ordinaire de notre laboratoire. Mais nous citerons comme matériel utilisé :

- des verres de montre
 - a - une balance de marque " Sartorius " , pour la pesées des échantillons.
 - une centrifugeuse, pour la séparation des éléments de sang.
 - des tubes " vénojects", contenant de l'héparinate de lithium comme anti coagulant, pour la récolte du sang ;
 - des aiguilles stériles ;
 - pH.mètre " CORNING ", de marque américaine, qui a une sensibilité au dixième
 - un bain thermostatique, permettant de garder une température constante au cours de nos manipulations ;
 - un thermomètre, pour prendre la température des solutions à doser ;
 - des pipettes graduées et des pupettes " Pasteur " ;
 - des flacons en verre, servant à contenir les solutions de titrage.
- Ces flacons, à notre avis, conduisent mieux la chaleur. Ceci répond bien à notre souci de réaliser les dosages à température désirée et constante ;
- des " pipetmans ", pour un prélèvement facile d'éléments sanguins dans les tubes " venojects "

I.4 - LES ANIMAUX

Nos expériences ont été effectuées sur un lot homogène de quatre chiots, avant l'appréciation de l'activité cholinestérasique sanguine chez les travailleurs.

I.4.1 - Les caractéristiques des chiens

I.4.1.1 - Age et sexe

Il s'agit d'un lot de 4 jeunes chinnnes nées de la même mère le 26 Janvier 1987 à FASS (DAKAR)

I.4.1.2 - Poids des chiens

Le poids des animaux est un facteur important à considérer dans la détermination de la posologie des insecticides organophosphorés à administrer. Pour nos expériences, les jeunes chiennes ont été pesées individuellement le 27 Juillet 1987, soit à l'âge de 7 mois. Nous avons résumé ces caractéristiques dans le tableau n° 10 p.56.

I.4.1.3.- Mode d'entretien des jeunes chiennes.

A la réception le 1er Février 1987, ces animaux ont été entretenus à l'E.I.S.M.V. dans un local aéré. Ils recevaient une alimentation à base de lait reconstitué et un abreuvement en eau potable à volonté. Au bout d'un mois, les chiots ont été transférés dans un autre local à l'animalerie de notre établissement. Là, ils recevaient une alimentation constituée par les restes des restaurants universitaires et du son de mil, de même qu'un abreuvement en eau potable ad-libidum. Le lavage des animaux à l'eau propre, de mensuel au départ est devenu hebdomadaire à partir des premières pluies, et ce jusqu'à la fin de nos expériences

I.5 - LES MANIPULATEURS DES INSECTICIDES

Il n'a pas été question, dans le cadre de notre étude, de faire une expérimentation chez l'homme comme chez les animaux. Nous avons pour simple objectif de suivre l'évolution de l'activité cholinestérasique chez les pulvérisateurs exposés aux insecticides organophosphorés. Ainsi 8 pulvérisateurs saisonniers de la D.P.V travaillant dans les conditions habituelles de rigueur pour éviter les intoxications ont été choisis. Quelques éléments d'identifications de ces travailleurs sont consignés dans le tableau n° 11 p. 56.

TABLEAU N° 10 : SEXE, AGE, POIDS DES JEUNES CHIENNES

Numéro des Animaux	Sexe	Âge (mois)	Poids (kg)
1	Femelle	7	9,5
2	Femelle	7	6
3	Femelle	7	5
4	Femelle	7	5,5

TABLEAU N°11 : ELEMENTS D'IDENTIFICATION DES PULVERISATEURS

N°D'identification	Prénoms ET NOM	Age (ans)	Temps passé à la DPV (ans)	Fonction
1	B.D	31	10	Chauffeur
2	A.D	30	10	Manœuvre
3	I.D	27	5	Manœuvre
4	M.S	25	8	Manœuvre
5	A.ND.	25	4	Manœuvre
6	M.ND.	32	1	Manœuvre
7	K.M	27	1	Manœuvre
8	I.D	29	1	Manœuvre

II.2.2.2 - Hémolyse des globules rouges

Ici deux opérations successives sont nécessaires : la pesée des échantillons et l'hémolyse proprement dite.

II.2.2.2.1 - La pesée des échantillons

Compte tenu des difficultés d'aspirer les hématies à l'aide des pipettes graduées, nous avons choisi de peser l'équivalent de 0,5 ml d'hématies. Après une série de pesée, nous avons estimé ce volume à 0,530g. Cette pesée est effectuée dans des verres de montre sur la balance " SARTORIUS ". Nous prélevons les hématies au fond du culot à l'aide de pipetman. Les différents échantillons sont ensuite hémolysés.

II.2.2.2.2- L'hémolyse des hématies

L'hémolyse des hématies est obtenue en portant ^{dans} des bêchers de caoutchouc contenant 0,530g d'hématies de la saponine à 0,1p.100 q s p 50ml. On obtient l'hémolysat au centième.

II.3 - LE MODE OPERATOIRE DU TITRAGE.

La réaction de titrage est effectuée à la température de 37°C. Cette température est maintenue stable grâce à un bain thermostaté. Avant chaque série de dosage, il convient de vérifier ^{que} la température affichée au bain est identique à celle de la solution contenue dans les flacons de dosage. Il est important d'attendre que l'équilibre thermique se réalise, en particulier lorsque les solutions de saponine, de tampon ou du substrat viennent d'être retirées du réfrigérateur. Le titrage est effectué dans des petits flacons qui conduisent bien la chaleur. Nous avons chaque fois vérifié que la température de 37°C est maintenue dans le bain et les solutions des flacons. Les mesures électrométriques sont effectuées à l'aide du pH-mètre.

II.3.1 - Mesure de l'activité plasmatique.

Les étapes opératoires successives sont les suivantes :

- disposons 10ml de chaque solution aqueuse de plasma dans le flacon d'essai correspondant et 10ml d'eau distillée dans le flacon témoin.
- Ajoutons 8 ml de la solution tampon dans tous les flacons d'essai et dans celui du témoin.
- ces flacons contenant les solutions de titrage sont disposés dans le bain thermostaté de manière que ce bain soit à un niveau de 1 centimètre environ du fond des flacons. Nous attendons que la température soit stabilisée (10 minutes environ).
- Puis l'électrode reliée au pH-mètre est plongée dans le flacon. On met en marche le pH-mètre. Et on obtient la première valeur de pH (pH1), qui servira de pH d'origine au temps zéro.

- Immédiatement, 2 ml de substrat (solution de chlorure d'acétylcholine à 1p. 100) sont versés dans le flacon et nous attendons exactement 60 minutes pour mesurer la deuxième valeur du pH (pH₂) ou pH final.

En toute rigueur, il faut effectuer au début et à la fin de chaque série un tirage dans un flacon témoin. Ceci permet de mesurer la variation du pH imputable à l'hydrolyse spontanée de l'accétylcholine, sans intervention de l'enzyme.

II.3.2. - Mesure de l'activité érythrocytaire

Les étapes sont identiques à celles de la mesure de l'activité plasmatique. Cependant pour la mesure de l'activité cholinestérasique érythrocytaire, dans la première étape nous disposons 10 ml d'hémolysat dans chacun des flacons d'essai et 10 ml de saponine dans celui du témoin.

II.4. - RECHERCHE DU NIVEAU DE REFERENCE

Nous avons apprécié le niveau de référence de l'activité cholinestérasique chez nos jeunes chiennes. Pour ce faire, sur chaque animal nous avons réalisé trois dosages à un jour d'intervalle. Ceci nous a permis, outre d'avoir une idée sur le niveau de référence, de voir les variations possibles d'un jour à l'autre. Après l'appréciation de ce niveau basal, nos animaux ont été intoxiqués expérimentalement.

II.5. - PROTOCOLE DE L'INTOXICATION DES ANIMAUX

Pour déterminer l'action des insecticides organophosphorés sur l'activité cholinestérasique, nous avons intoxiqué nos animaux selon le protocole résumé à la figure N° 8 p. 61.

II.5.1. - Doses de l'insecticide à administrer

Une fois que les animaux ont été identifiés et pesés, la détermination des quantités de fénitrothion à administrer a été faite en fonction du poids vif des sujets. L'activité anti-cholinestérasique sanguine du fénitrothion est décelable par notre méthode d'étude au niveau plasmatique et globulaire, chez l'homme, et le chien. Notre souci est d'apprécier les risques encourus par les agriculteurs et autres manipulateurs exposés aux insecticides organophosphorés, grâce à la mesure de l'activité cholinestérasique du sang. Ainsi, pour nos jeunes chiennes des quantités fortes ont été administrées afin d'évaluer leur influence sur l'activité plasmatique et érythrocytaire. Ces quantités sont consignées dans le Tableau N° 12 p. 61. N'ayant pas de DL 50 chien pour le fénitrothion, nous avons par extrapolation pris la DL 50 rat par la voie orale qui est de 1300 mg/kg PV (Tableau 9 p. 52). Pour éviter une intoxication sur aigüe, nous avons administré le dixième de cette DL 50 rat, soit 130 mg/kg PV.

Exemple : l'animal N° 1 pesant 9,5 kg la dose nécessaire est de $130 \times 9,5 = 1\ 235$ mg. Le fénitrothion a une concentration de 500 mg/ml. Alors, le volume total à administrer sera de 2,47 ml.

La voie d'administration joue un rôle important dans la toxicité du produit (tableau 1 p.5 et tableau 9.p.51).

II.5.2 - La voie d'administration

Comme voie d'administration nous avons fait appel à la voie orale qui est l'une des voies par lesquelles les intoxications par les insecticides organophosphorés sont possibles.

Pour administrer le fénitrothion nous avons procédé de la manière suivante : les volumes calculés du produit ont été dilués par un excès d'eau distillée et disposés dans des bouteilles numérotées. L'essentiel est que l'animal boive la totalité du volume préparé. Une fois que la contention de l'animal est réalisée, l'abreuvement a été fait au gaulot, chaque animal avec sa bouteille correspondante.

II.5.3 - Les suites de l'intoxication des animaux.

À la suite de l'administration du fénitrothion aux jeunes chiennes nous avons noté quelques signes d'intoxication : tremblements, vomissements, dyspnée et toux, qui indiquent une intoxication aiguë. Deux jours après nous avons obtenu 50 p.100 de mortalité (chiens n°1 et n°2). Cette forte mortalité est une conséquence des doses élevées du produit administré. Les animaux morts ont fait l'objet d'autopsies. Cela a permis de visualiser les lésions macroscopiques de type congestif non spécifiques. ces suites n'ont pas empêché le protocole des prélèvements de sang chez les survivants.

II.5.4. - Protocole des prélèvements du sang des animaux intoxiqués.

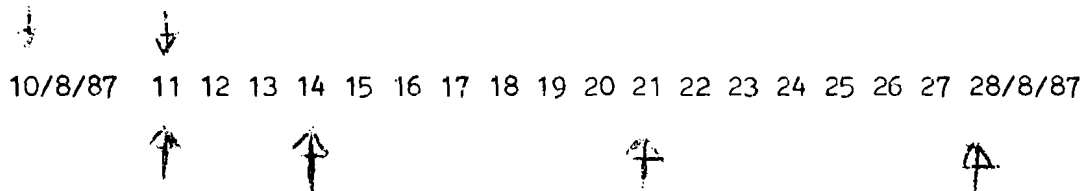
L'intoxication avec le fénitrothion a débuté le 10 Août 1987 et a duré deux jours. Les prélèvements de sang ont été effectués tous les 3 jours durant la première semaine et à 7 jours d'intervalle durant les deux dernières semaines, comme nous le verrons à la figure n°8p.61.

Après les jeunes chiennes nous nous sommes intéressés, dans notre étude , aux manipulateurs d'insecticides organophosphorés.

TABLEAU N°12 : DOSES ET VOIE D'ADMINISTRATION DU FENITROTHION
AUX ANIMAUX D'EXPERIENCE.

Numéro de l'animal	Insecticide utilisé	Voie d'administration	poids des animaux(Kg)	quantité à injecter(mg)	volume à injecter(ml)
1	Fénitrothion	per os	9,5	1 235	2,47
2	Fénitrothion	per os	6	780	1,56
3	Fénitrothion	per os	5	650	1,30
4	Fénitrothion	per os	5,5	715	1,43

FIGURE N°8 : PROTOCOLE D'INTOXICATION ET DE PRELEVEMENT DE SANG



↓ : administration du fénitrothion par la voie orale,
1/10 de la DL50 rat voie orale = 130mg/kgPV

↑ : prélèvement de sang

II.6- PROTOCOLE DE SUIVI DE L'ACTIVITE CHOLINESTERASIQUE CHEZ
LES PULVERISATEURS D'INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES

Dans ce paragraphe, nous étudierons successivement la recherche du niveau de référence, les conditions de pulvérisation et le protocole des prises de sang.

II.6.1 - La recherche du niveau de référence

Nous avons déterminé le niveau de référence de l'activité cholinestérasique chez 8 manipulateurs de la Direction de la Protection des Végétaux du Sénégal. Sur chacun d'entre eux, nous avons alors effectué trois dosages à un jour d'intervalle. Cependant, la pulvérisation des produits se fait en respectant certaines conditions.

II.6.2 - Les conditions de pulvérisation

Pour apprécier l'effet des insecticides organophosphorés chez les manipulateurs, il importe de connaître les conditions de pulvérisation. Celles-ci sont consignées dans le tableau n° 13, p.63.

II.6.3 - Le protocole des prise de sang

L'exposition de 8 manipulateurs aux insecticides organophosphorés a débuté le 13 Août 1987 et s'est déroulée en trois périodes : du 13 au 20 Août, du 16 au 19 Septembre et du 20 au 29 septembre. Elle a donc duré 22 jours. Les prélèvements de sang ont été effectués 6 fois par les agents de l'Institut Pasteur de DAKAR : 1 fois à la fin de chaque période d'exposition et 3 fois après l'arrêt complet des pulvérisations : à 10 jours, à 17 jours et à 33 jours. Ce protocole est consigné dans le tableau n° 13 p.63 et il est représenté schématiquement par la figure n°9, p.64.

TABLEAU N°13 : CONDITIONS DE PULVERISATION.

PERIODES - CONDITIONS DE PUL- VERISATION	1ère Période 13 au 20 Août 1987	2ème Période 16 au 19 sep- tembre 1987	3ème Période 20 au 29 sep- tembre 1987	4ème Période 02 au 17 Oc- tobre 1987
Insecticide utilisé	SUMITHION * (Fénitrothion) 500g/l	SUMICOMBI * Fénitrothion 250g/l + Fenvalé- rate 50g/l)		Arrêt des pulvérisa-) tions) 01/10/87)
-Quantité journalière appliquée	150 - 300l			
- Mode d'application	Pulvérisation (ULV 500g/l	P u l v é r i s a t i o n		
- Type d'appareil utilisé	Jacto monté sur véhicule UNIMOG à prise de force arrière.	Polyjacto, Pulvérisateur à moteur porté à dos à base rotative		
- Vêtements protecteurs	OUI	OUI	OUI	
- Temps d'exposition	6 Heures		7 heures	
- Date des prises de sang	1er Septembre	19 Septembre	29 Septembre	10/10/87 17/10/87 et 02/11/87
- Temps séparant la dernière application aux prises de sang	24 Heures	1 heure	1 Heure	
OBSERVATIONS	Tous les ouvri- ers	Tous sauf le N°1	Tous sauf le N°1	Tous sauf le N°1

FIGURE N° 9 : EXPOSITION AUX INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORES ET
PROTOCOLE DE PRELEVEMENT DE SANG CHEZ LES PULVERI-
SATEURS APRES EXPOSITION.

1ère période :

↓ Exposition au SUMITHION* (Fénitrothion 500g/l)
 ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 13/8/87 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 01/9/87
 ↑

2ème période : Exposition au SUMICOMBI* (Fénitrothion 250g/l + Fenvalérate 50g/l).

↓ ↓ ↓
 16 / 9 / 87 17 18 19/9/87
 ↑

3ème période : Exposition au SUMICOMBI* (Fénitrothion 250g/l + Fenvalérate 50g/l)

↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 20/9/87 21 22 23 24 25 26 27 28 29/9/87
 ↑

4ème période : Après arrêt complet des pulvérisations.

01/10/87 02 . . . 10/10/87 . . . 17/10/87 . . . 31/10/87 01/11/87 02/11/87
 ↑ ↑ ↑

↓ : Exposition aux insecticides

↑ : prélèvement de sang

CAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS.

Dans ce chapitre nous présenterons les résultats obtenus de notre étude et nous les discuterons.

III.1 - LES RESULTATS

Les résultats de la mesure de l'activité cholinestérasique plasmatique et érythrocytaire des jeunes chiennes avant et après intoxication, des pulvérisateurs sont consignés dans les tableaux 14, 15, 16, 17, et 18, p. 66, 67, 69, 70 et 71. Dans un premier temps nous présenterons les valeurs de référence, ensuite les valeurs trouvées après intoxication expérimentale ou exposition.

III.1.1 - Valeurs de référence

Pour les jeunes chiennes, nous avons présenté les valeurs de référence dans le tableau n° 14 p.66 . Le tableau n°15,p.67 représente les résultats des valeurs de référence des pulvérisateurs d'insecticides organophosphorés.

Les moyennes arithmétiques ont été calculées pour un même sujet et pour les trois prises de sang (moyenne individuelle) d'une part, et pour les 4 chiots et les 8 pulvérisateurs lors d'une même prise de sang (moyenne générale) d'autre part.

----- TABEAU 15 : VALEUR DE REFERENCE DE L'ACTIVITE CHOLINESTERASIQUE EN UPH/HEURE, A LA TEMPERATURE DE 37°C.
CHEZ LES PULVERISATEURS

(Numéro d'identi- (fication	Age (ans)	Temps passé à la DPV	P L A S M A					E R Y T H R O C Y T E S				
			1ère 11.8.87	2ème 12.8.87	3ème 13.8.87	Moyenne individuelle	Ecart (J)	1ère 11.8.87	2ème 12.8.87	3ème 13.8.87	Moyenne indivi duelle	Ecart (J)
01	31	10	0,80	0,90	0,95	0,90	0,06	1,85	1,90	1,95	1,90	0,07
02	30	10	0,90	0,85	0,90	0,90	0,03	1,75	1,75	1,80	1,75	0,05
03	27	5	0,80	0,80	0,95	0,85	0,12	1,80	1,80	1,80	0,80	0,00
04	25	8	1,10	1,15	1,15	1,15	0,02	1,80	1,90	1,90	1,85	0,08
05	25	4	0,80	0,80	1,05	0,90	0,12	1,90	1,90	1,90	1,90	0,00
06	32	1	0,75	0,80	0,80	0,80	0,02	1,90	1,85	1,90	1,90	0,02
07	27	1	0,75	0,80	0,80	0,80	0,02	1,90	1,85	1,90	1,90	0,02
08	29	1	0,90	0,90	0,90	0,90	0,00	1,85	1,90	1,90	1,90	0,02
MOYENNE GENERALE						0,90	0,05				1,85	0,03

66

67

Nous avons obtenu les faits suivants :

- L'activité cholinestérasique de référence est plus élevée au niveau plasmatique chez les chiens, au niveau globulaire chez les pulvérisateurs. En effet, les valeurs moyennes générales de cette activité basale des 4 chiots, obtenues par la méthode que nous avons décrite et exprimées en variation de pH par heure à 37°C., sont de $0,97 \pm 0,07$ pour le plasma et $0,55 \pm 0,05$ pour les globules rouges. Chez les 8 manipulateurs ces valeurs sont respectivement $0,90 \pm 0,05$ et $1,86 \pm 0,03$.

- Les variations individuelles de cette activité sur les trois mesures effectuées en sont une bonne illustration. Et à notre avis, ces variations individuelles ne sont pas importantes au point qu'elles puissent interférer avec l'inhibition des cholinestérasés par les organophosphorés.

- Les écarts-types sont, pour les variations générale de pH du plasma en 60 minutes chez les 4 chiots, de 0,07 et de 0,05 au niveau des érythrocytes. Chez les 8 pulvérisateurs, ils sont respectivement 0,05 et 0,03.

III. 1.2 - Résultats après traitement et exposition aux insecticides organophosphorés.

Les résultats obtenus après intoxication chez les chiots par le fénitrothion par la voie orale sont consignés dans le tableau n° 16 p.69. Ceux obtenus après exposition des pulvérisateurs au SUMITHION* et au SUMICOMBI* sont représentés dans les tableaux n°17p.69 et n°18,p.70.

Les graphiques I,II,III,IV,V, VI,VII, VIII, IX, X, XI (p. 71 - 81) permettent de suivre l'évolution de l'activité cholinestérasique individuelle.

TABLEAU N° 16 : EVOLUTION DE L'ACTIVITE CHOLINESTERASIQUE PLASMATIQUE ET ERYTHROCYTAIRE EN ΔpM/heure

CHEZ LES CHIOTS APRES INTOXICATION PAR LE FENITROTHION PAR LA VOIE ORALE(* Pourcentage d'activité.)

Numéro d'identification	P L A S M A					E R Y T H R O C Y T E S				
	Valeur de référence	1ère	2ème	3ème	4ème	Valeur de référence	1ère	2ème	3ème	4ème
1	0,90 * 100	0,15 * 16,66				0,60 * 100	0,00 * 0,00			
2	0,90 * 100	0,15 * 16,66				0,65 * 100	0,00 * 0,00			
3	1,05 * 100	0,25 * 23,81	0,35 * 33,33			0,50 * 100	0,00 * 0,00	0,00 * 0,00		
4	1,05 * 100	0,15 * 14,30	0,25 * 23,81	0,60 * 57,14	1,25 * 100	0,45 * 100	0,00 * 0,00	0,00 * 0,00	0,00 * 0,00	0,50 * 100
OBSERVATIONS	Tous les Chiots	Tous les Chiots	Tous les Chiots	Seul le N°4	Tous les Chiots	Tous les Chiots	Tous les Chiots	Tous sauf N°1 et N°2	Seul le N°4	Seul le N°4

TABLEAU N° 17 : EVOLUTION DE L'ACTIVITE CHOLINESTERASIQUE PLASMATIQUE EN Δ pH/HEURE, CHEZ LES HUIT

SAISONNIERS DE LA D.P.V., PENDANT LA PERIODE DE PULVERISATION (Pourcentage d'activité)

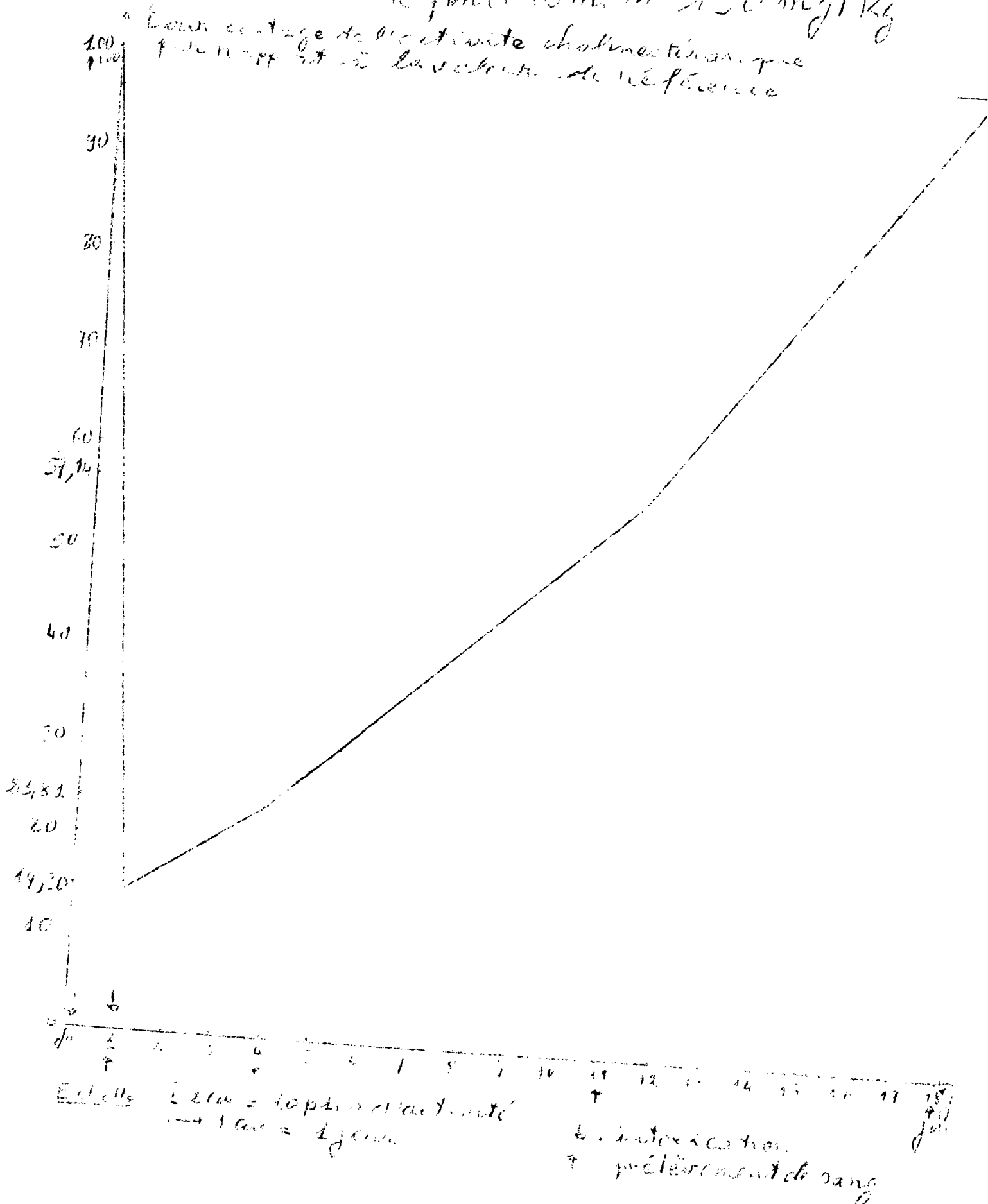
N° d'identification	Valeur de Référence	1° Période	2° période	3° période	4 éme P E R I O D E		
		01.9.87	19.9.87	29.9.87	10.10.87	17.10.87	02.11.87
01	0,90	0,75	0,80	0,75	0,75	0,70	0,70
	*100	*83,3	*88,8	*83,3	*83,3	*77,7	*77,7
02	0,90	1,00	0,75	0,45	0,50	0,65	0,70
	*100	*100	*83,3	*50	*55,5	*72,2	*83,3
03	0,85	0,90	0,70	0,50	0,55	0,70	0,75
	*100	*100	*82,3	*58,8	*64,7	*82,3	*88,2
04	1,15	1,20	0,95	0,40	0,50	0,75	0,95
	*100	*100	*82,6	*34,7	*43,4	*65,2	*82,6
05	0,90	0,85	0,75	0,35	0,45	0,55	0,80
	*100	*94,4	*83,3	*38,8	*50	*61,1	*88,8
06	0,80	0,70	0,55	0,20	0,35	0,50	0,70
	*100	*87,5	*68,7	*25	*43,7	*62,5	*87,5
07	0,80	0,80	0,70	0,80	0,80	0,80	0,85
	*100	*100	*87,5	*100	*100	*100	*100
08	0,90	0,70	0,65	0,55	0,60	0,80	0,80
	*100	*77,7	*72,2	*61,1	*66,6	*88,8	*88,8

TABLEAU N°18 : EVOLUTION DE L'ACTIVITE CHOLINESTERASIQUE ERYTHROCYTAIRE EN pH/HEURE, CHEZ LES HUIT SAISONNIERS DE LA D.P.V, PENDANT LA PERIODE DE PULVERISATION (*: Pourcentage d'activité)

Numéro d'identi- fication	Valeur de référence	1ère pério- de 01.9.87	2ème pério- de 19.9.87	3ème pério- de 29.9.87	4 ème		
					P 10.10.1987	E 17.10.1987	R I O D E 02.11.1987
01	1,90 *100	1,75 *92,1	1,80 *94,7	1,80 *94,7	1,80 *94,7	1,80 *94,7	1,80 *94,7
02	1,75 *100	1,85 *100	1,45 *92,8	1,35 *77,1	1,50 *85,7	1,65 *94,2	1,70 *97,1
03	1,80 *100	1,85 *100	1,55 *86,1	1,40 *77,7	1,50 *83,3	1,55 *86,1	1,55 *86,1
04	1,90 *100	1,90 *100	1,70 *89,4	1,50 *78,9	1,60 *84,2	1,65 *86,8	1,80 *94,7
05	1,90 *100	1,90 *100	1,70 *89,4	1,50 *78,9	1,60 *84,2	1,65 *86,8	1,90 *100
06	1,90 *100	1,75 *92,1	1,60 *84,2	1,65 *86,8	1,70 *89,4	1,70 *89,4	1,70 *89,4
07	1,90 *100	1,85 *97,3	1,70 *89,4	1,80 *94,7	1,80 *94,7	1,85 *97,3	1,90 *100
08	1,90 *100	1,90 *100	1,80 *94,7	1,60 *84,2	1,80 *94,7	1,85 *97,3	1,85 *97,3

Graphique I : Evolution de l'activite cholinesterasique plasmatique chez le chien n°4, apres intoxication par le parathion a 130 mg/kg

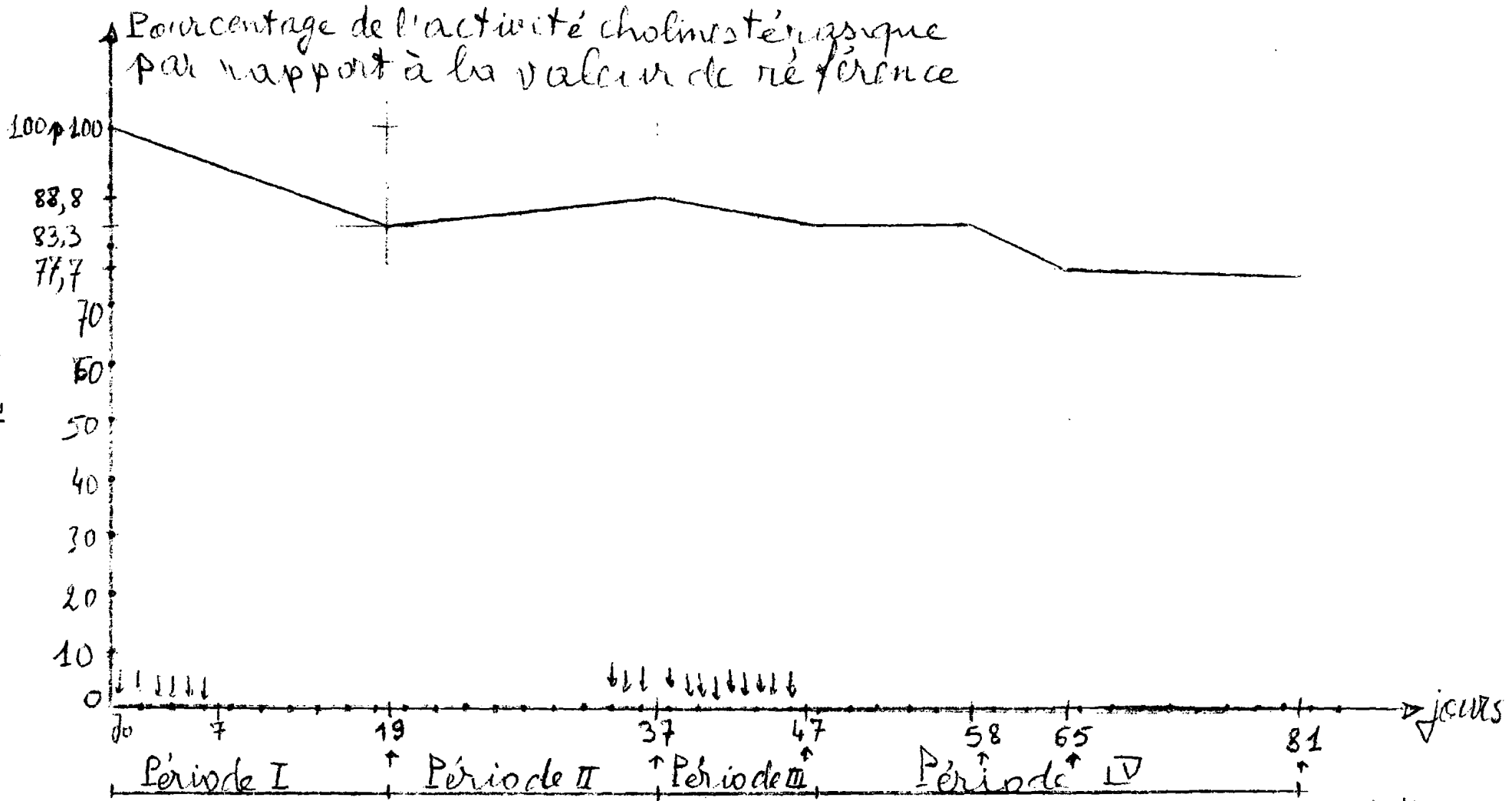
Leurcentage de l'activite cholinesterasique par rapport a la valeur de reference



Echelle : 2 cm = 10 points d'activite
 → 1 cm = 1 jour

b : intoxication
 † : prélèvement de sang

Graphique II: Evolution de l'activité cholinestérasique plasmatique chez le manipulateur N°1, après exposition au SUMITHION seul



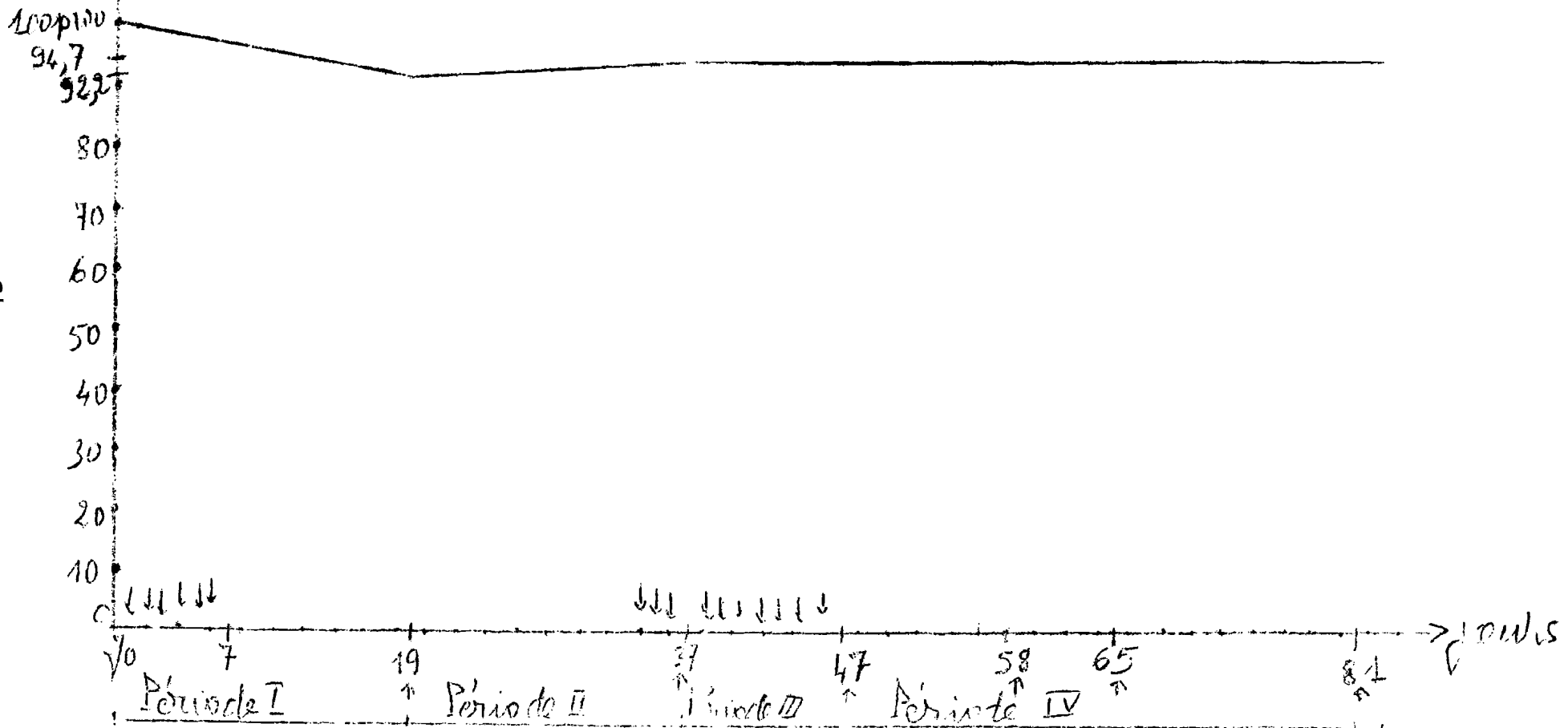
- 72 -

13/01/87
 Echelle : $\downarrow 1 \text{ cm} = 10 \text{ p100 d'activité}$
 $\rightarrow 0,50 \text{ cm} = 2 \text{ jours d'exposition}$

\downarrow : exposition
 \uparrow : prélèvement le sang

Graphique III - Evolution de l'activité cholinestérasique érythrocytaire chez le manipulateur n°1, après exposition au SULLITHION seul.

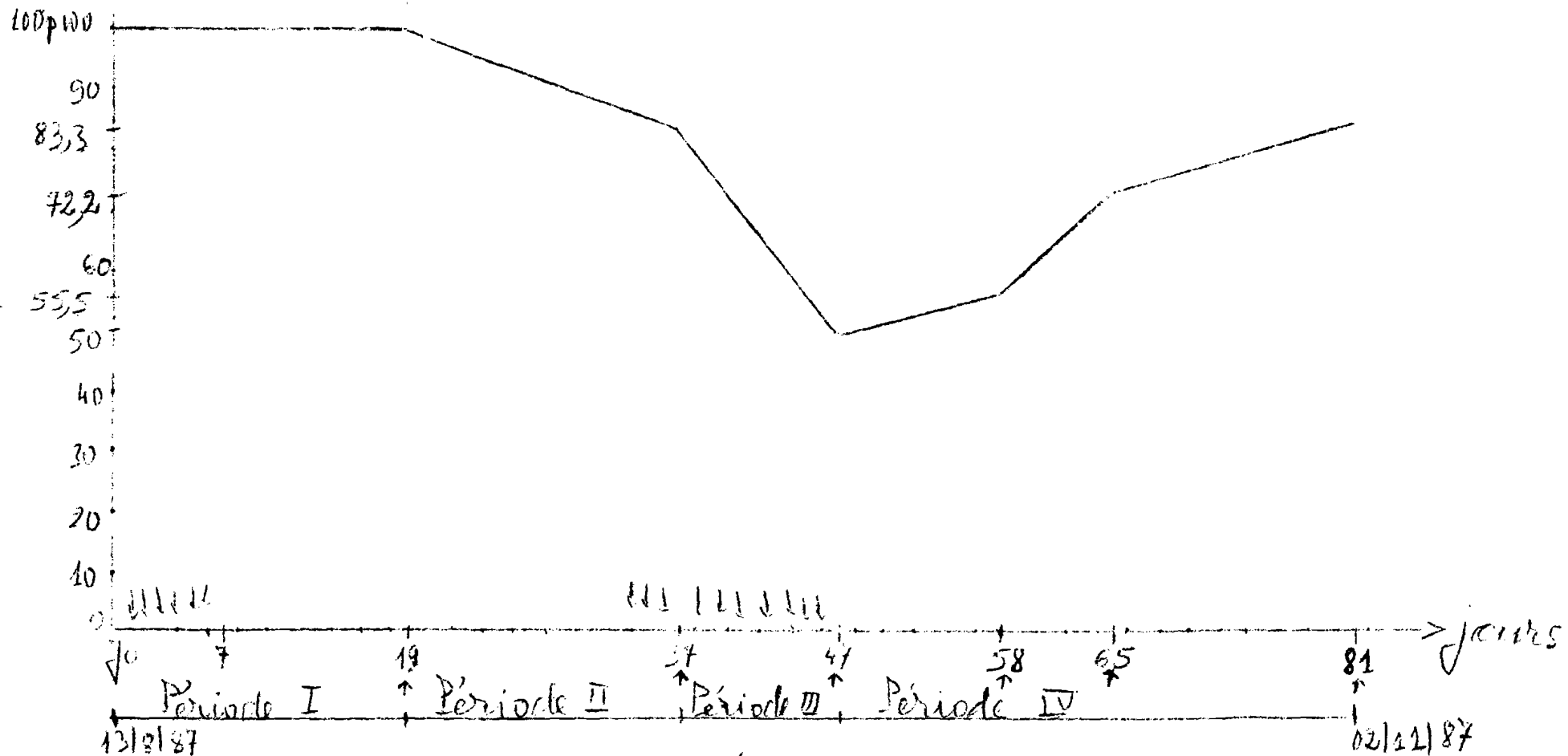
△ Pourcentage de l'activité cholinestérasique par rapport à la valeur de référence



13/9/87
 F. L. [1] - 20 p. - 10.000.000

Graphique IV: Evolution de l'activité cholinestérasique plasmatique chez le manipulateur N°2, après exposition au SULITHION et au SULICOMBI

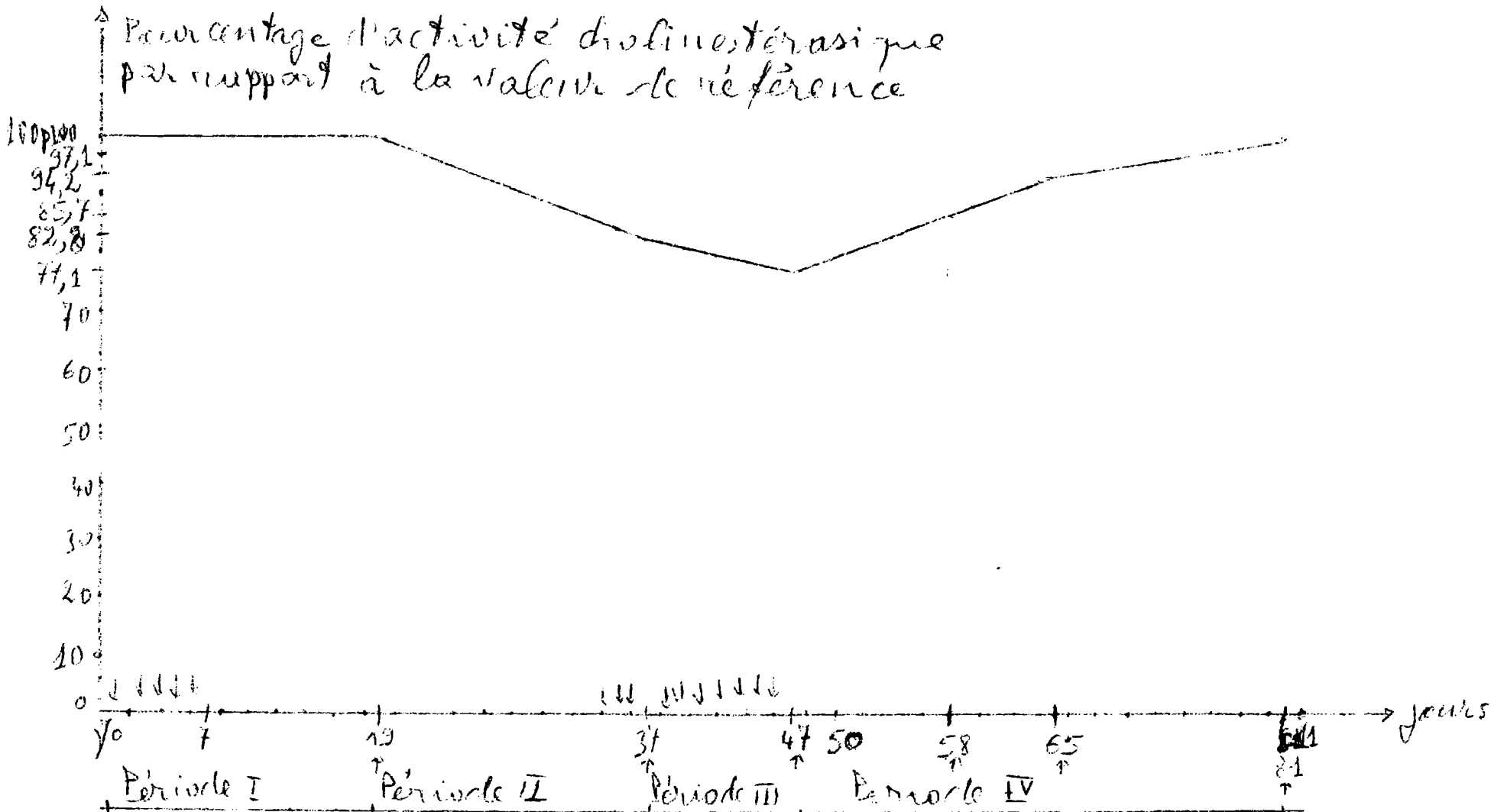
▲ Pourcentage de l'activité cholinestérasique par rapport à la valeur de référence



Echelle:
 ↓ 1 cm = 20 p100 d'activité
 → 0,50 cm = 2 jours d'exposition

↓ exposition
 ↑: prélèvement de sang

Graphique V: Evolution de l'activité diolinnestérasique érythrocytaire chez le manipulateur N°2, après exposition au SUDITHION et au SUDICOMBI

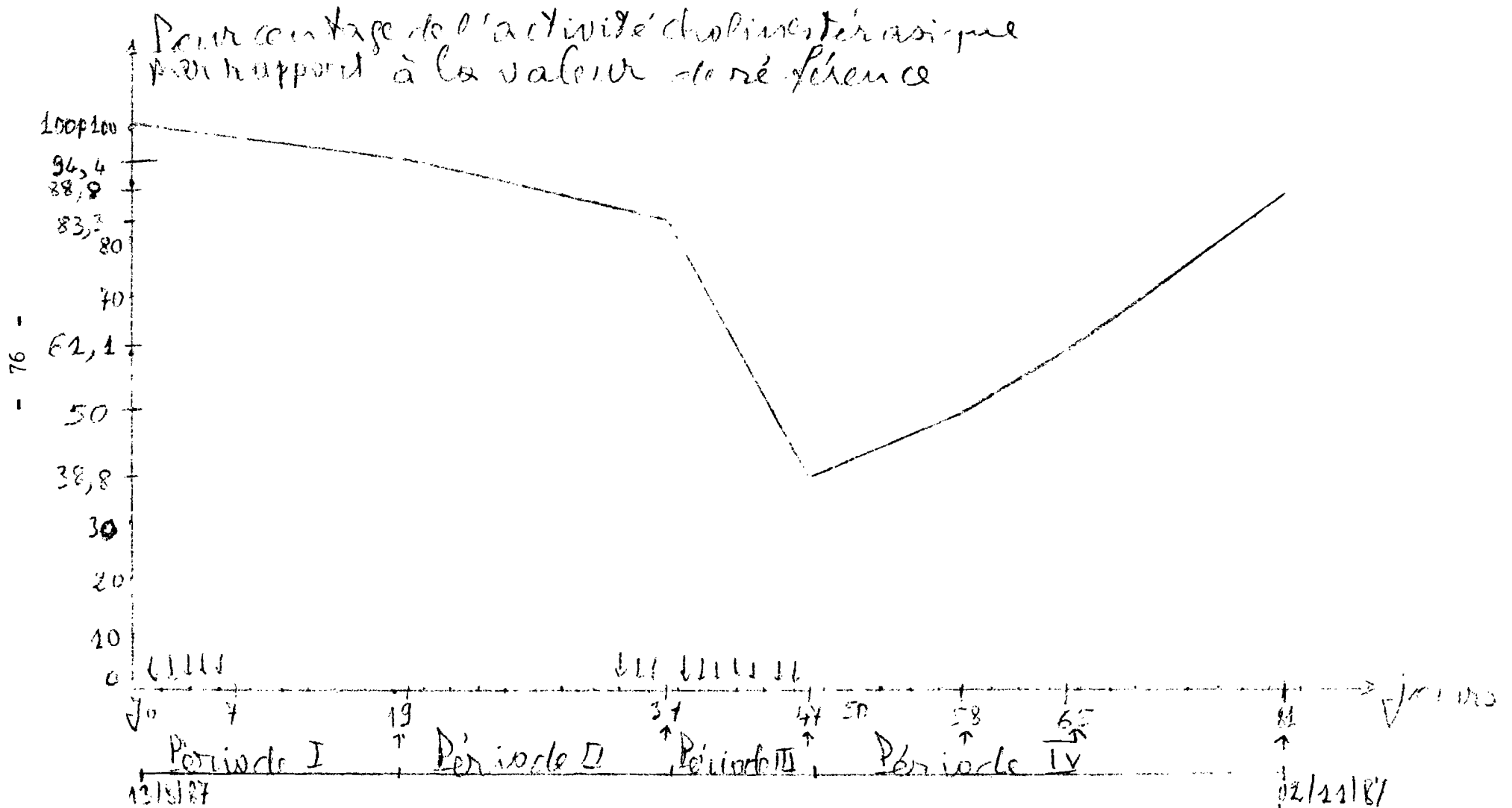


- 75 -

Echelle: \downarrow 1 cm = 20 p100 d'activité
 \rightarrow 0,50 cm = 2 jours d'exposition

\downarrow : exposition
 \uparrow : prélèvement de sang

Graphique VI : Evolution de l'activité cholinestérasique plasmatique chez le manipulateur N°5, après exposition au SULFATHIOLIN et au SULFONILIS

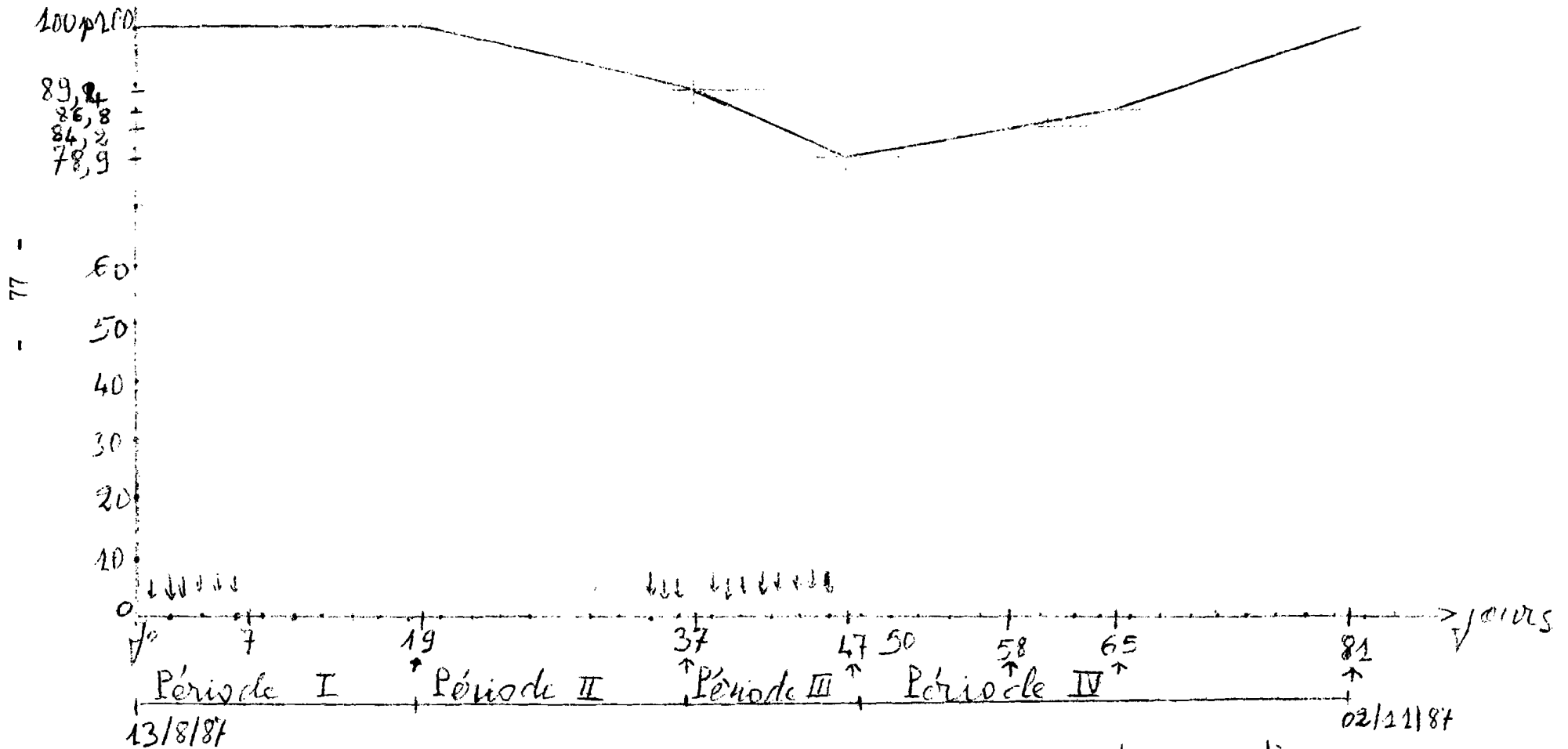


Echelle 1 cm = 10 p100 d'activité
 — 0,50 cm = 2 jours d'exposition

↓ : exposition
 ↑ : prélèvement de sang.

Graphique VII : Evolution de l'activité cholinestérasique érythrocytaires
chez le manipulateur N°5, après exposition au SUMITHION et au SUMICOMBI

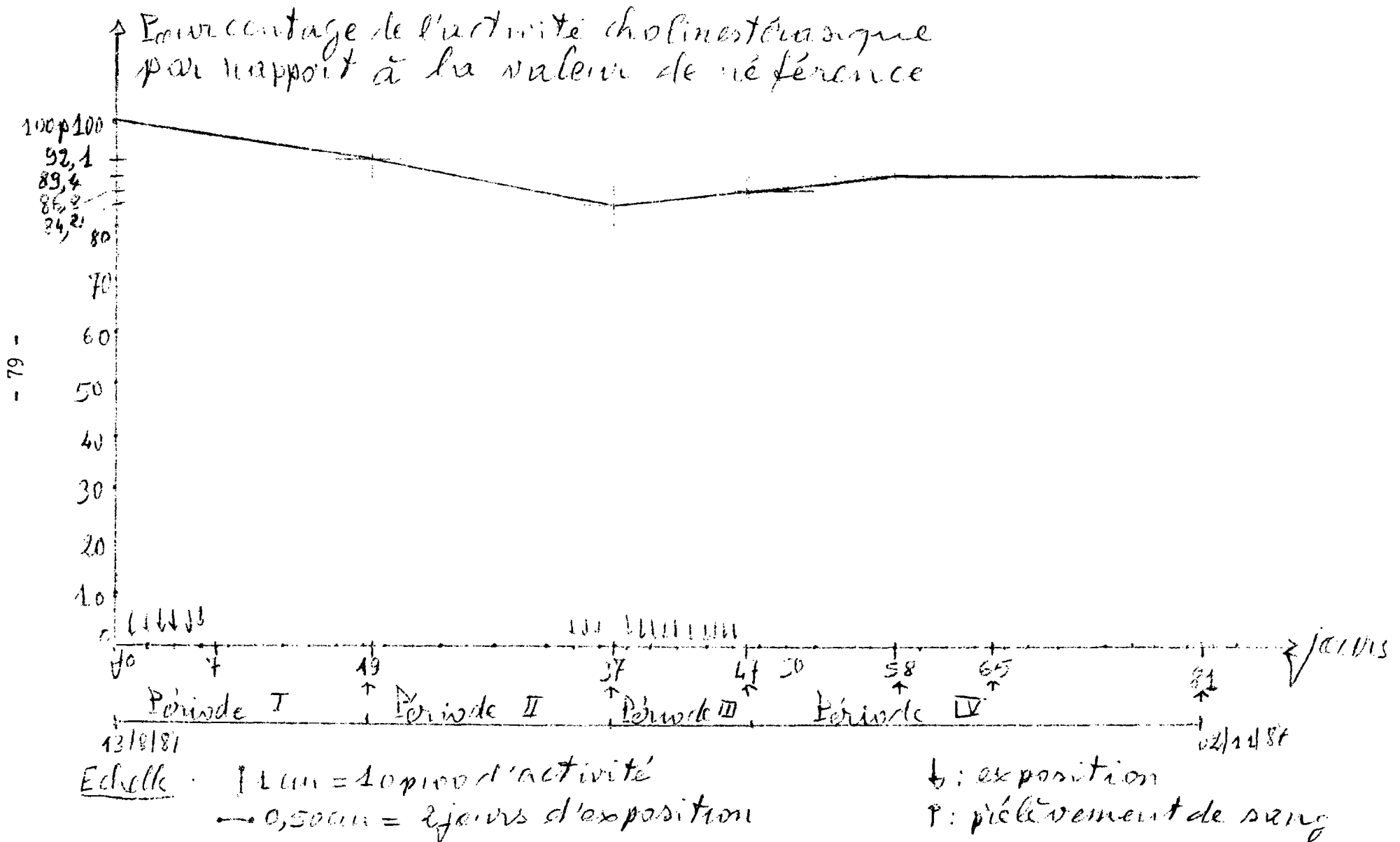
↳ Pourcentage de l'activité cholinestérasique
par rapport à la valeur de référence



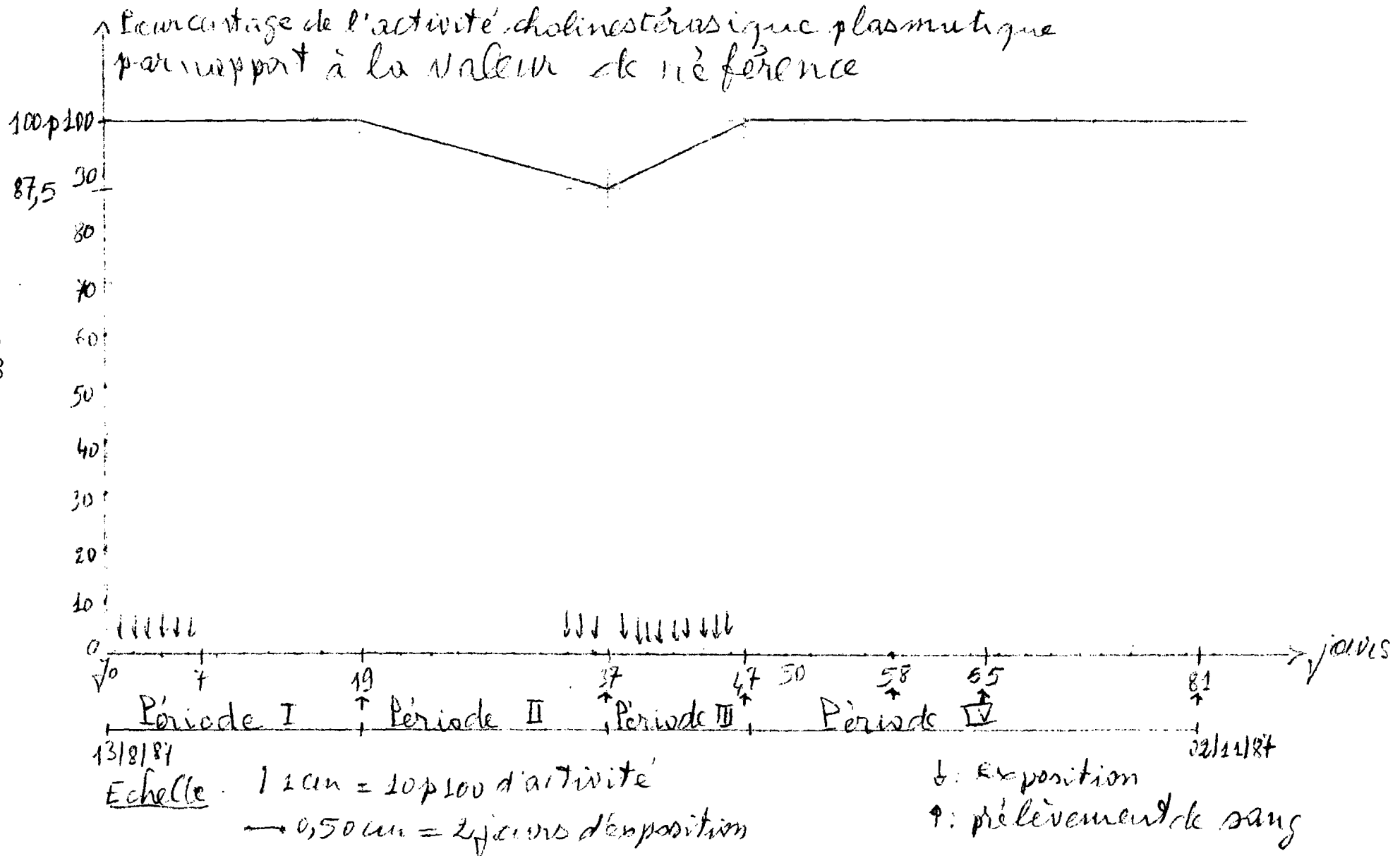
Echelle : 1 cm = 20 p100 d'activité
→ 0,50 cm = 2 jours d'exposition

↓ : exposition
↑ : prélèvement de sang.

Graphique IX: Evolution de l'activité cholinestérasique érythrocytaire chez le manipulateur N°E, après exposition au SMITHION et au SMITHOMEI

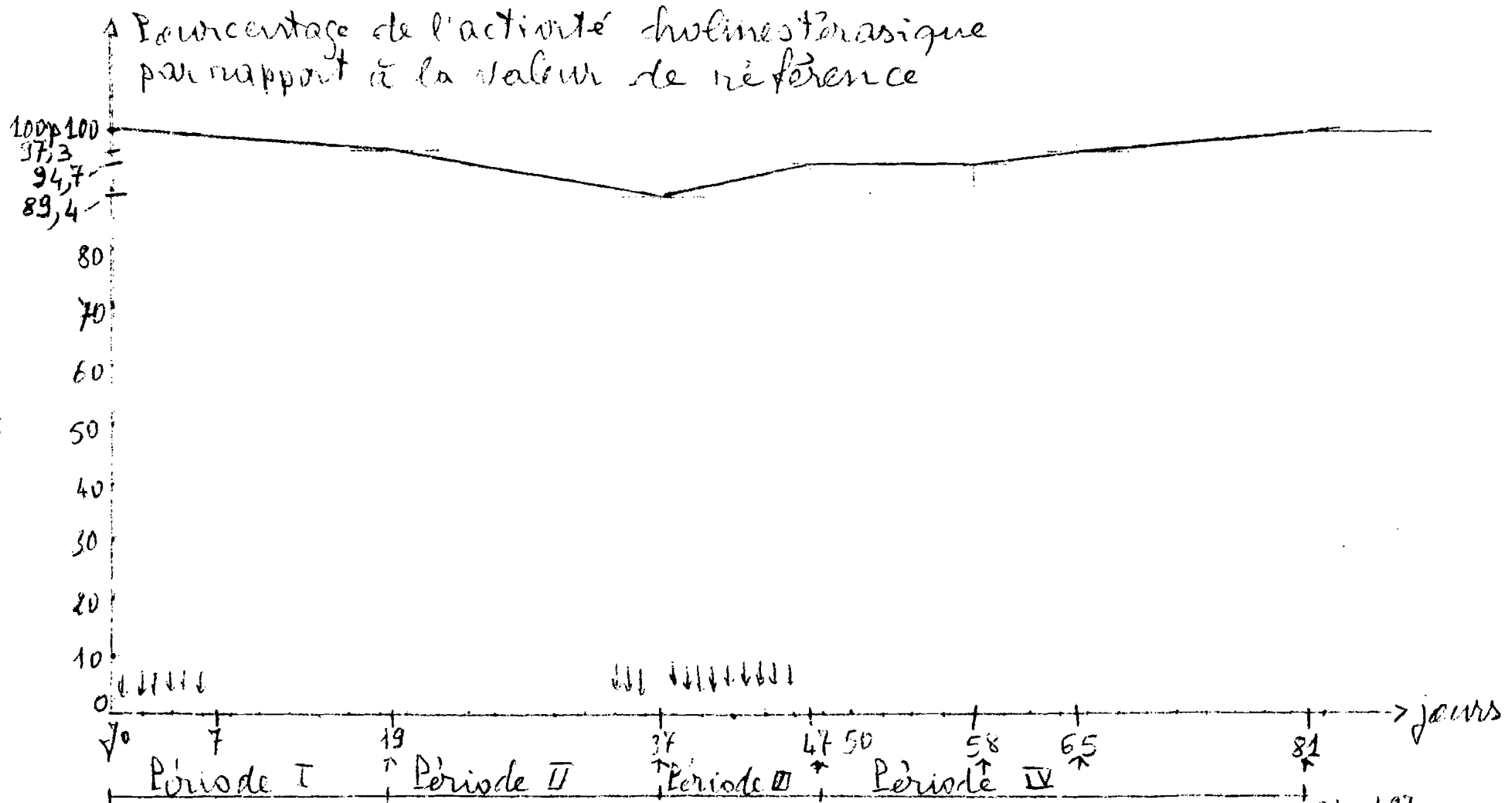


Graphique X. Evolution de l'activité cholinestérasique plasmatique chez le manipulateur N°7, après exposition au SUMITHION et au SUMICOMBI



- 80 -

Graphique XI: Evolution de l'activité cholinérasique érythrocytaire chez le manipulateur N°7, après exposition au SUMITHION et au SUMICOMBI C



Echelle: } 1 cm = 10 p 100 d'activité
 0,50 cm = 2 jours d'exposition

III.2 - LA DISCUSSION

A la suite de l'intoxication des chiens avec le fénitrothion par la voie orale et l'exposition des travailleurs au SUMITHION et au SUMICOMBI, nous avons noté une baisse de l'activité cholinestérasique du sang des sujets. Chez les chiens, les fortes doses de produits ont entraîné une inhibition de l'activité globulaire et plasmatique. Le fénitrothion agit donc à ces deux niveaux. Mais cette inhibition est réversible, comme le montre le graphique Ip.72 du chien n°4. Chez les pulvérisateurs, les faits suivants méritent une discussion :

- Durant la première période des pulvérisations seul le fénitrothion a été utilisé. Il n'y a pas eu de variation notable d'activité chez les 8 pulvérisateurs.

- Le pulvérisateur N° 1 a continué à s'exposer au fénitrothion durant les 4 périodes sans baisse importante d'activité (graphique IIp.75 et III,p.76).

- Durant les 2° et 3° période tous les ouvriers sauf le N° 1 sont exposés au SUMICOMBI qui est une association d'un organophosphoré (fénitrothion 250g/l) et d'un pyréthriinoïde (fenvalérate 50g/l). L'activité a tellement baissé, en particulier pour le pulvérisateur n°6 (graphique VIII,p.79) que nous avons décidé avec la DPV l'arrêt des pulvérisations (période 4). En comparant l'évolution de l'activité cholinestérasique sanguine du travailleur N°1 à celle des autres, à notre avis, le pyréthriinoïde a potentialisé l'action inhibitrice du fénitrothion. Cela a permis d'obtenir la baisse importante d'activité durant les 2° et 3° périodes.

- A la 4° période l'exposition a été arrêtée chez tous sauf le N°1. Un mois après cet arrêt tous les pulvérisateurs n'ont pas totalement récupéré leur activité basale. Ils sont restés auteurs de 90p.100 d'activité.

C O N C L U S I O N G E N E R A L E

La connaissance de l'activité cholinestérasique physiologique du sang, chez les manipulateurs, est utilisée pour le diagnostic de l'intoxication par les insecticides organophosphorés. Cette intoxication bien qu'étant rare est signalée dans certaines circonstances. Ces produits sont de nos jours largement utilisés, sur tout en agriculture pour la protection des cultures et récoltes, mais aussi en élevage et sur le plan sanitaire.

Nous avons décrit diverses méthodes utilisables et choisi la méthode électrométrique de MICHEL (26) fondée essentiellement sur l'abaissement de pH d'un substrat faiblement tamponné en présence de cholinestérase/ Nous avons apporté des modifications pour l'adapter aux conditions de travail du laboratoire de toxicologie de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (E.I.S.M.V.) de Dakar.

Notre travail a porté d'abord sur 4 jeunes chiennes en bon état de santé, âgées de 7 mois et formant un lot homogène par leur taille, leur âge, leur naissance de la même mère et les conditions d'entretien, d'alimentation et d'abreuvement. Ce travail a ensuite porté sur 8 pulvérisateurs saisonniers de la D.P.V du Sénégal.

D'abord, nous avons mesuré l'activité cholinestérasique dans les conditions physiologiques (valeurs de référence) chez les chiots, puis les pulvérisateurs. Ensuite, après l'administration du fénitrothion aux 4 Chiots à la dose de 130mg/kg PV par jour, par la voie orale et durant deux jours consécutifs, et après l'exposition des manipulateurs au fénitrothion 500g/l, puis à l'association d'un organophosphorés (fénitrothion 250g/l) et d'un pyréthrinoloïde (févalérate 50g/l) en 3 périodes, nous avons apprécié l'activité cholinestérasique plasmatique et érythrocytaire.

A la lumière de nos résultats il ressort que :

- l'activité cholinestérasique sanguine est présente au niveau du plasma et des globules rouges chez le chien et chez l'homme, alors qu'elle n'est présente qu'au niveau globulaire chez les ruminants (37)

- les valeurs moyennes de référence de l'activité cholinestérasique plasmatique et érythrocytaire chez les 8 pulvérisateurs sont respectivement $0,90 \pm 0,05$ et $1,85 \pm 0,03$ exprimées en variation de pH par heure à 37°C. Chez les 4 chiennes, ces valeurs sont respectivement $0,97 \pm 0,07$ et $0,55 \pm 0,05$ exprimées en variation de pH par heure à 37°C.

- le fénitrothion a une action inhibitrice réversible sur l'activité plasmatique et globulaire.

Chez un même individu, si aucune cause pathologique ou thérapeutique n'intervient, la valeur de l'activité cholinestérasique sanguine varie très peu. Sachant que la dépression de l'activité sanguine est un témoin d'intoxication, nous pensons avoir utilement proposé l'arrêt des pulvérisations à la 3^e période à cause de la baisse importante d'activité chez le travailleur n° 6.

L'importance du rôle de la Direction de la Protection des Végétaux est indéniable pour l'accroissement des productions végétales grâce au maintien du parasitisme des plantes à un niveau économique acceptable. Cependant, afin de réduire d'avantage les risques d'intoxication par les insecticides organophosphorés, il est nécessaire de renforcer, d'améliorer le dispositif de protection des pulvérisateurs et de le rendre facilement accessible aux divers manipulateurs parmi lesquels les agropasteurs occupent une place de choix. De même compte tenu du danger des composés organophosphorés, toute la population doit observer strictement les précautions qui s'imposent, notamment lors des pulvérisations aériennes.

Certes, nos mesures n'ont pas été assez nombreuses et surtout pas assez prolongées dans le temps, mais les résultats auxquels nous avons abouti permettent à notre avis, de se faire une idée sur les valeurs de base d'une part et sur l'évolution de l'activité cholinestérasique du sang après exposition aux organophosphorés d'autre part.

Notre souhait, pour finir, est de voir ce travail poursuivi, amélioré et confirmé par les médecins, les vétérinaires et les autres chercheurs scientifiques. Cela permettra, nous le pensons, de poser rapidement le diagnostic d'une intoxication par les insecticides organophosphorés et de prendre dans ce cas les mesures qui s'imposent. En outre, nous souhaitons une collaboration soutenue d'avantage entre les cadres compétents par rapport à un problème qui les interpelle tous. Et c'est avec cet esprit d'association que notre travail a bénéficié du concours des médecins, des vétérinaires, des biologistes de l'Institut Pasteur de Dakar, des ingénieurs phytopharmaciens de la Direction de la Protection des Végétaux, des manœuvres de cette direction. Nous remercions encore une fois tous ces collaborateurs.

-/- ///) I B L I O G R A P H I E -/-

1 . - ANDERSON (PH) AND MACHIN (A.F)

The organophosphorus warble fly dressings : some aspects of their toxicity to cattle including antidote the .

Vet.Rev, 1969, 85, 484

2 BARRETT (D.S) and OEHME (F.W).

A review of organophosphorus ester induced delayed neurotoxicity

Vet.human toxicol, 1985, 27 (1), 22 - 40

3 . BELLON (P).

Résistance aux insecticides des arthropodes importants en médecine humaine et vétérinaire.

Thèse Méd.Vet : Toulouse, 1972, N° 34.

4 CECILE (J) et FOURNEL

Prévention des intoxications par les produits organophosphorés.

Bull. A cad. Nat.Méd : 1964, N°11-12, ~~198~~ 201.

5 CHAMBON (M)

Aspects toxicologiques de la manipulation des insecticides organophosphorés.

Journal de médecine de Bordeaux : 1958,5, 2, 642- 648

6 CHARY (R.), BOCQUET (P.), JAYOT (R.)

Contribution à la toxicologie du bétail : titrage de l'activité cholinestérasique sanguine des bovins.

Bull. A cad.vét, 167 - 174.

7 CISSE -(BS °)

Lutte chimique contre le quéléa (mange-mil) en Afrique de l'Ouest.

Thèse -Pharm.DAKAR : 1981 N°16

- 8 D.P.V./ Sénégal
- Arrêté N° 005 197 MDR du 6 mai 1986, portant organisation de la protection des végétaux.
- Cahier des charges K R II 1986
Appel d'offres n° 1/87 MDR
- Rapports hebdomadaires des campagnes de protection des végétaux 1986 et 1987
- 9 DRUMOND (R.O)
Destruction des larves d'~~œstrus~~ ovis par les insecticides systémiques. .
Journal Of parasitology, 1962, 48,211 - 214
- 10 DUBOIS (G)
Index phytosanitaire 1986, 22^{ème} édition
Acta service lutte antiparasitaire
- 11 ELLMAN (GL)
A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity
Biochemical pharmacology 1961, 7, 88 - 95
- 12 ENDA/PRONAT
Programme PRONAT 1985 -87, Doc N°91-Rev./Nov.1985
- 13 ENDA/PRONAT
Rapport de la session sur la protection des cultures en casamance, Adéane du 6 au 11 Janvier 1986
- 14 ETO (M)
Organophosphorus pesticides : organic and biological chemistry
CRC Press, Cleveland, OHIO, USA., 1974
- 15 EVREUX (J.c1) ; ROCHE (L) ; VINCENT (V)
Précis de toxicologie clinique.Masson 1968p.279 - 282
- 16 FALCY (J.C)
Mesure de la cholinestérase sanguine chez les bovins.
Thèse -Méd.Vet.LYON : 1969, N°22.

- 17 FEATHERSTONE (R.M)
A guide to molecular pharmacology toxicology
Marcell DECKER INC New-York 1973 part I
- 18 FOURNIER (E.)
Guide pratique des intoxications p.324 - 331
- 19 HALL (G.) ; LUCAS (C.)
A titrimetric method of determination of the approximate cholinesterase activity of blood.
J. Pharmacol -exper - therap ; 1937,61,10
- 20 HANSSON (C.H)
Acta pharmacol and toxicol. 1957, 13, 12, 142
- 21 HANSSON (C.H)
Acta pharmacol and toxicol. 1957, 13, 142, 154.
- 22 HERSTRIN(S.)
The reaction of acetylcholine and other carboxylic acid derivatives with hydroxylamine and its analytical application.
J. Biol - chem., 1949, 180, 249
- 23 KECK (G)
Toxicologie des insecticides organophosphorés et des carbomates
Notes de toxicologie vétérinaire du C.N.I.T.V. 1980, (7) 375-396.
- 24 LAWERYS (R.)
Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, 2ème édition.
- 25 LEUCK (D.B.) ; JOHNSON (J.C.) ; BOWMAN (M.C) ;
KNOX (F.E) and BERØZA (M.)
Residue of fenthion and five of its metabolites their persistence on corn and grass forage.
J. econom.ent., 1971, 1394.
- 26 MICHEL (H.O)
An electrometric method for determination of . and plasma cholinesterase activity.

- J. lab.Clin.Med., 1949, 34, 1564
- 27 MIYAMOTO (J)
Mechanism of low toxicity of sumithion toward mammals.
residue - Rev 1969 , 25,251.
- 28 MULLMANN (R.) ; SCHRADER (C)
Hydrolyse der insektiziden phosphosäv 2.Naturforsh., 1957,12b,p 196
- 29 OBRIEN (RD)
Toxic phosphorus esters.
Academic- Press, New York, 1960 ,292
- 30 PARE (M)
L'utilisation actuelle des pesticides au Burkina Fasso
Thèse Méd.vét. Dakar 1985 N°11
- 31 PETTY (ch.S) and LOWELL (M.P)
Cholinesterase activity of bovine blood.
Am. J. Vét.Res., 1958, 64, 836, 839
- 32 POLOZ (D.D) and TRONDINA (G.A)
Veterinarya 1972, 1, 73
- 33 RADELEFF (R.D) and WOODARD (G.T)
Cholinesterase activity of normal blood of cattle and sheep
Vét.Méd., 1956, 51, 512 - 514
- 34 RIGOLE (B.E.J.)
L'intoxication des animaux domestiques par les insecticides organo-
phosphorés.
Thèse Méd.Vét. Toulouse : 1960, N° 16
- 35 ROBBINS (W.E)HOPKINS (th.L) and ROTH (A.R)
Application of the colorimetric whole me thod to thr measurement of
bovine red blood cholinesterase activity.
J. ecom.ent., 1958, 51, N° 3 , 326 - 329
- 36 RUKEBUCH (Y) et RUKEBUCH (M)
Mesure de l'activité cholinestrérasique du sang chez les animaux domes-
tiques
Rev.Méd.Vét. Août -Septembre 1959, Tome CX, 627.

37 SEDDOIS.)

Mesure de l'activité cholinestérasique chez les ruminants
Application au diagnostic de l'intoxication par les insecticides
organophosphorés.

Thèse-Méd.Vét.DAKAR 1987 N°8

38 STUART (L.D) and OEHME (F.W)

Organophosphotus delayed neurotoxicity :
A neuromyelopathy of animals and MAN
Vet.Hum.Toxicology : 1982, 24, 107 -115

39 TOLBA (M.)

ENDA, journées mondiales de l'environnement, 5 Juin 1979.

40 VINCENT (D) et SEGONZAC (G.)

Méthode pratique de dosage simultané des cholinestérases plasmatiques
et globulaire dans le sang total.
ann.biol,clin., 1965, 23, 353.

41 YEMADJE (P.L)

Dosage du chloramphénicol par la voie biologique : Application à la
détermination des concentrations plasmatiques chez le mouton.
Thèse Méd.Vét.DAKAR : 1985, N°14

42 YOUNGER (R.L) and WRIGHT (F.C)

A cute coumaphos toxicosis in cattle: antidotal therapy with pralidoxime
chloride and atropine, and related alteration of blood and serum enzymatic activities.
Am.J.Vét. Res. 1974, 32, 1053.

SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE DAKAR

" Fidèlement attaché aux directives de CLAUDE BOURGELAT, fondateur de l'Enseignement Vétérinaire dans le monde, je promets et je jure devant mes maîtres et mes aînés :

- D'avoir en tous moments et en tous lieux le souci de la dignité et de l'honneur de la profession vétérinaire.

- D'observer en toutes circonstances les principes de correction et de droiture fixés par le code déontologique de mon pays.

- De prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que l'on peut faire.

- De ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à la générosité de ma patrie et à la sollicitude de tous ceux qui m'ont permis de réaliser ma vocation.

QUE TOUTE CONFIANCE SOIT RETIREE

ET

S'IL ADVIENNE QUE JE ME PARJURE "

VU

LE DIRECTEUR DE L'ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES

LE CANDIDAT

LE PROFESSEUR RESPONSABLE DE L'ECOLE
INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRES

VU

LE DOYEN DE LA FACULTE DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE

LE PRESIDENT DU JURY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER _____

DAKAR LE _____

LE RECTEUR PRESIDENT DU CONSEIL PROVISOIRE DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP
DE DAKAR.