

# Etude de la toxicité pour l'homme d'un insecticide organophosphoré

D<sup>r</sup> P. BEHEYT <sup>1</sup>, D<sup>r</sup> A. LEBRUN <sup>2</sup>, D<sup>r</sup> J. CERF <sup>3</sup>, D<sup>r</sup> J. DIERICKX <sup>3</sup> & V. DEGROOTE <sup>3</sup>

*Les auteurs ont utilisé comme vermicide, dans des cas d'ankylostomiase, d'ascaridiose, d'anguillulose, de trichocéphalose, un composé organophosphoré, le Bayer 2349 (forme purifiée d'un insecticide connu sous le nom de Dipterex) dont la DL<sub>50</sub> pour le rat est de 630 mg/kg de poids corporel. Diverses posologies ont été essayées. Une dose de 0,5 g par jour, administrée pendant deux jours consécutifs, possède un effet thérapeutique satisfaisant, sans provoquer le moindre trouble subjectif chez l'adulte. Seul le taux des cholinestérases sanguines a diminué de façon considérable et uniforme. Mais cette baisse n'a entraîné que des troubles subjectifs de l'appareil digestif, parmi les 30 sujets ayant reçu 1 g ou 1,32 g, à l'exclusion de toute lésion fonctionnelle.*

L'apparition de phénomènes de résistance aux hydrocarbures chlorés chez les insectes impose de plus en plus l'utilisation d'organophosphorés. Il est donc important d'évaluer la toxicité de ces produits pour l'homme, surtout dans les pays tropicaux où les problèmes de santé publique et l'agriculture exigent l'emploi d'énormes quantités d'insecticides, et où la main-d'œuvre peu évoluée et les conditions climatiques rendent pratiquement impossible l'application de certaines mesures de protection des travailleurs.

Deux d'entre nous (J. C. et A. L.) avaient été frappés au cours de leurs travaux en santé publique par la faible toxicité apparente du Bayer L 13/59 (Dipterex), O-O-diméthyl (hydroxy-1 trichloro 2,2,2 éthyl) phosphonate. Des études antérieures ont établi que ce produit a une DL<sub>50</sub> pour le rat de 630 mg/kg.

De plus, à la recherche d'un produit qui puisse être appliqué aisément dans des traitements de masse contre les verminoses tropicales et en particulier contre l'ankylostomiase, ils avaient pensé que, inhibant les cholinestérases des insectes, certains de ces produits, pouvaient peut-être, par un mode d'action analogue sur les vers, débarrasser de ces parasites les sujets infestés. Les résultats obtenus dans la lutte contre les verminoses sont décrits dans un autre travail (Cerf J. et al., 1961).

C'est donc le souci de connaître à la fois la toxicité exacte du produit et les possibilités de son application en prophylaxie de masse qui nous a poussés à la présente étude, après que nous ayons préalablement recherché la dose tolérée, au cours d'essais personnels rigoureusement contrôlés (Lebrun & Cerf, 1960).

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'expérimentation fut effectuée en milieu hospitalier sur un groupe de 37 sujets africains atteints de verminoses diverses, simples ou multiples: ankylostomiase, ascaridiose, anguillulose, trichocéphalose, bilharziose intestinale et téniaise.

Le produit utilisé, appelé Bayer 2349, est une forme purifiée du Dipterex.

Le groupe comprenait 19 hommes et 18 femmes, en majorité adultes, ainsi que l'indique leur répartition par âge:

Age (ans)	Nombre de sujets
10-15	2
20-30	18
30-40	10
40-50	5
50 et plus	2

## Posologie et mode d'administration

Le produit à l'étude fut administré le matin sous forme de comprimés contenant 0,33 g de substance active, à des sujets qui n'étaient pas nécessairement

<sup>1</sup> Chef de Clinique à l'Hôpital de Léopoldville-Est.

<sup>2</sup> Directeur, et Médecins hygiénistes, Institut d'Hygiène Marcel Wanson, Léopoldville.

<sup>3</sup> Chef du Service de Chimie toxicologique, Institut de Médecine tropicale « Princesse Astrid », Leopoldville, Congo.

à jeun, car il est rapidement apparu que la tolérance était meilleure et l'effet thérapeutique aussi bon quand l'intéressé avait absorbé un repas.

Sept sujets ont reçu une dose quotidienne de 0,5 g (1½ comprimé) pendant deux jours consécutifs; 21 sujets ont reçu 1 g (3 comprimés) selon le même schéma. Chez neuf autres malades nous avons porté la dose quotidienne à 1,32 g (4 comprimés) pendant deux jours consécutifs, en administrant une injection sous-cutanée préalable de 0,5 mg de sulfate d'atropine.

#### CONSTATATIONS CLINIQUES

Il convient tout d'abord de noter que si, au cours de ce traitement, plusieurs sujets ont manifesté quelque malaise, aucun incident majeur n'a été constaté.

Dans tous les cas la tension artérielle et la fréquence cardiaque ont été enregistrées avant l'administration du produit et contrôlées ultérieurement 3, 7 et 24 heures après la prise. Aucune modification significative n'a été observée.

Par contre des signes d'intolérance ont été signalés par plusieurs sujets. Ces troubles subjectifs consistaient essentiellement en douleurs abdominales par spasme intestinal, débutant souvent trois heures après la prise du médicament, parfois plus tard. Ces sensations furent généralement supportables et ne persistèrent que quelques heures, mais dans cinq cas elles nécessitèrent une injection de Spasmalgine ou de 0,5 mg d'atropine.

En fonction de la dose administrée ces troubles subjectifs se répartissent comme suit:

a) 0,5 g par jour: 7 sujets ont été traités selon cette posologie et aucun signe d'intolérance n'a été signalé.

b) 1 g par jour: 21 sujets ont reçu cette dose; 13 malades n'ont émis aucune plainte. L'un a présenté un météorisme assez pénible et 7 sujets signalèrent des douleurs abdominales qui nécessitèrent une injection de Spasmalgine chez 2 d'entre eux.

c) 1,32 g par jour avec injection préalable de 0,5 mg d'atropine: 9 sujets ont été traités. Cette dose est mal tolérée et tous les malades de ce groupe se sont plaints de douleurs abdominales; pour trois d'entre eux on a dû recourir à une injection supplémentaire d'atropine. Dans quatre cas les spasmes ont été accompagnés de vomissements, et certains sujets ont signalé des signes de moindre importance tels que nausées, vertiges, asthénie et anorexie.

Au total une dose de 0,5 g est parfaitement tolérée; une dose de 1 g provoque des troubles subjectifs dans 38 % des cas; et la dose de 1,32 g après injection préalable d'atropine occasionne des signes d'intolérance dans 100 % des cas.

*Remarque.* Le poids moyen des sujets traités étant de 55 kg, les doses qui ont été administrées variaient de 7 à 24 mg/kg de poids.

Dans les essais ambulatoires ultérieurs, nous nous sommes tenus à une posologie de 7,5 mg/kg, parce que cette dose était parfaitement tolérée et assurait encore un effet thérapeutique satisfaisant.

#### TOXICOLOGIE

Les sujets en observation ont été soumis avant et après l'administration du vermicide aux investigations suivantes:

- examens hématologiques courants
- épreuves hépatiques
- électrophorèse des protéines sériques
- divers examens biochimiques dont la détermination répétée du taux des cholinestérases (méthode de Michel).
- examen des urines
- électrocardiogramme

La série complète de ces examens n'a pu être faite pour tous les sujets du groupe (ceux-ci se représentant trop irrégulièrement à l'hôpital) mais chaque examen a porté sur 20-25 sujets.

On peut résumer comme suit les résultats pour chacun de ces examens:

##### A. Examen hématologique

##### 1. Taux d'hémoglobine (en g/100 ml de sang)

Nombre de sujets examinés: 26

Chiffres physiologiques pour la méthode utilisée

hommes: 14-18 g %

femmes: 12-16 g %

On considère comme significative une variation d'au moins 1 g %.

Moyenne arithmétique (Ma) des taux observés avant l'expérience: 12,9 g %

Ma des taux observés après l'expérience: 13 g %  
Les variations individuelles ont été les suivantes:

Pas de variation: 13 sujets

Diminution significative: 7 sujets, dont un passe de 17 g % à 14 g %

Augmentation significative: 6 sujets, dont un passe de 11 g % à 14 g %.

2. *Hématies* (millions/mm<sup>3</sup>).

Quinze sujets ont été examinés avant et après la cure, et cinq n'ont pu l'être qu'une seule fois après celle-ci.

Chiffres physiologiques

hommes: 4,6-6,2 millions/mm<sup>3</sup>

femmes: 4,2-5,4 millions/mm<sup>3</sup>

On n'a considéré comme significatives que les variations de  $\pm 10\%$ . Ma avant la cure: 4 823 000/mm<sup>3</sup>. Ma après la cure : 4 661 000 mm<sup>3</sup>.

*Variations individuelles*

Pas de modification: 12 cas

Diminution significative dans deux cas

a) de 6 200 000 passe à 4 200 000

b) de 6 680 000 passe à 5 130 000

Augmentation significative dans 1 cas qui passe de 4 800 000 à 6 200 000

La moyenne arithmétique ne varie donc pas de façon significative. De plus, chez les cinq sujets pour lesquels on ne possédait qu'une seule numération faite après la cure, celle-ci était parfaitement physiologique.

3. *Leucocytes*

Nombre de personnes examinées: 27

Chiffre physiologique: 4000-10 000 par mm<sup>3</sup>

a) nombre des cas normaux avant et après le traitement: 17

b) leucopénie avant traitement: 0  
leucopénie après traitement 1 cas, qui passe de 11 100 à 3200

c) leucocytose avant traitement: 6 cas, dont 3 deviennent normaux après traitement. Les 3 autres restent en leucocytose (12 600 → 11 400; 10 900 → 14 000; 11 600 → 13 400)  
leucocytose après traitement: 3 cas, passant respectivement de 8200 à 10 550 (augmentation, 30%), de 5750 à 13 000 (augmentation, 130%), 6700 à 10 975 (augmentation, 50%).

Les deux variations les plus remarquables sont une leucopénie de 71% et une leucocytose de 130%. Soulignons à ce propos la grande amplitude des fluctuations physiologiques de la leucocytose.

4. *Formule leucocytaire* (pour 100 leucocytes)

Nombre de personnes examinées: 30

Le calcul de la formule leucocytaire moyenne (Ma de chaque formule leucocytaire du groupe

observé) avant et après la cure permet une comparaison aisée avec la formule leucocytaire normale. On remarque ainsi que l'éosinophilie déjà marquée avant la cure augmente encore après celle-ci, et que cette augmentation des éosinophiles se fait au prix d'une diminution des neutrophiles, les autres éléments cellulaires restant pratiquement inchangés.

	Normal	Avant	Après
Neutrophiles non segmentés	3- 5	1,5	1,4
Neutrophiles segmentés	54-62	49,0	43
Eosinophiles	1- 3	10,7	16,4
Basophiles	0- 0,75	0,9	0,8
Lymphocytes	25-33	32,0	31,5
Monocytes	3- 7	5,2	5,8
Cellules de Türck	0	0,2	0,13

5. *Vitesse de sédimentation (Méthode de Hynes & Whithy)* Nombre de cas examinés: 26

Le chiffre normal ainsi que l'interprétation des autres valeurs sont résumés dans le tableau suivant qui donne le nombre de cas pour chaque degré d'accélération, avant et après la cure.

	Avant	Après
taux normal (jusqu'à 10 mm)	3	4
accélération douteuse (11-15 mm)	3	4
accélération légère (16-21 mm)	6	4
accélération modérée (22-31 mm)	8	9
accélération marquée (plus de 32 mm)	6	5

Dans vingt cas les taux d'après cure restent inchangés ou n'offrent que des variations modérées.

Cependant dans deux cas une accélération légère ou modérée devient marquée, mais dans quatre cas une accélération marquée devient modérée.

Ma des vitesses de sédimentation avant l'expérience: 22,8

Ma des vitesses de sédimentation après l'expérience: 21,9

Ces moyennes arithmétiques sont l'expression d'une vitesse de sédimentation modérément accélérée, mais celle-ci n'est pas modifiée par l'administration du produit à l'étude.

6. *Myélogramme*

Nombre de frottis examinés 16.

Tous les myélogrammes sont restés inchangés après l'administration du vermicide et aucune

anomalie n'a été décelée dans les différentes lignées, érythroblastique, granulocytaire ou lymphoïde.

## B. Epreuves hépatiques et protéines sériques

### 1. Test de Takata-Ara

Nombre de cas examinés: 23

- Nombre de cas normaux demeurés normaux: 8
- Nombre de cas pathologiques devenus normaux: 5
- Nombre de cas normaux devenus pathologiques: 5
- Nombre de cas pathologiques demeurés pathologiques: 5

Le nombre de cas devenus pathologiques étant compensé par le nombre de cas ayant évolué vers la normalité, il semble bien difficile d'attribuer ces variations au produit utilisé.

### 2. Réaction au thymol-Maclagan

Nombre de sujets examinés: 23

Norme physiologique: 0-4 unités Maclagan.

	Avant	Après
Nombre de cas normaux (0-4)	13	15
Nombre de cas douteux (4-6)	4	3
Nombre de cas pathologiques (plus de 6)	6	5

Dans cette série 17 cas sont pratiquement restés normaux. Des 6 cas pathologiques, 4 le sont restés et 2 d'entre eux se sont normalisés.

Ma de la réaction au thymol avant le traitement: 5

Ma de la réaction après le traitement: 4,7

Cette moyenne est donc normale, tout au plus douteuse, et sa variation n'est pas significative d'une influence expérimentale.

### 3. Réaction au sulfate de zinc (Epreuve de Kunkel)

Nombre de personnes examinées: 23

Chiffre normal selon notre technique: 2 à 19 unités (8 en moyenne)

Ma avant le traitement: 21,2

Ma après le traitement: 18,3

L'épreuve de Kunkel se modifie donc dans le sens de normalisation.

#### Variations individuelles

16 cas sont restés inchangés (8 normaux et 8 pathologiques);

6 cas pathologiques sont devenus normaux  
1 cas normal est devenu pathologique (15 → 20)

### 4. Précipitation à la céphaline-cholestérol (Test de Hanger)

Nombre de cas examinés: 23

Nombre de cas demeurés inchangés: 18 (c'est-à-dire 13 normaux et 5 pathologiques)

Nombre de cas pathologiques devenus normaux: 3

Nombre de cas normaux devenus pathologiques: 2

Une fois de plus ces variations dans les deux sens ne peuvent mettre en évidence une éventuelle action néfaste de l'organophosphoré utilisé.

### 5. Protéines sériques et électrophorèse (sur papier, coloration à l'amidoschwarz)

Nombre de personnes examinées dans cette série d'examen: 24

#### a) Protéines totales du sérum

Chiffre physiologique: 6-8 g/100 ml.

Ma avant le traitement: 7,83 g

Ma après le traitement: 7,61 g

#### Variations individuelles

Cas normaux avant et après la cure: 13

Cas présentant des taux élevés normalisés après la cure: 4 (Moyenne, 8,64 g → 7,20 g)

Cas présentant des taux normaux ayant légèrement augmenté: 3 (moyenne, 7,16 g → 8,65 g)

Cas demeurés en dehors des normes avant et après la cure: 4 (moyenne, 8,71 g % → 8,38 g %)

Le taux des protéines totales ne montre donc que très peu de variations et se maintient autour de la valeur physiologique.

#### b) Fraction albumine

Taux normal de la fraction albumine: 55-64% (valeur relative)

#### Fluctuations individuelles

Cas présentant des taux inférieurs à la normale avant et après la cure: 17

Cas présentant des taux inférieurs à la normale et se normalisant après la cure: 3 (moyenne, 47% → 57%)

Cas présentant des taux normaux devenant inférieurs à la normale après la cure: 3 (moyenne, 57% → 46%)

## Un cas inchangé (57% → 55%)

Voici les moyennes arithmétiques (en valeur absolue et en valeur relative de la fraction albumine avant et après le traitement

Valeur absolue	Valeur relative
Avant: 3,73 g %	Avant: 48 %
Après: 3,70 g %	Après: 48,7 %

Il y a donc une légère augmentation relative et peu significative de la valeur de la fraction albumine après la cure. La diminution en valeur absolue s'explique par la même légère diminution des protéines totales (voir ci-dessus).

Pendant la moyenne de la fraction albumine reste nettement au-dessus de la valeur normale.

## c) Fraction globuline

Valeur normale de la fraction globuline: 36%-45% (valeur relative)

## Variations individuelles

Cas présentant des taux supérieurs à la normale avant et après la cure: 17

Cas présentant des taux supérieurs à la normale avant la cure et se normalisant par après: 3 (moyenne, 53% → 43%)

Cas présentant des taux normaux devenant supérieurs à la normale: 3 (moyenne, 43% → 54%)

Un seul taux reste normal avant et après la cure: (43% → 45%)

Les moyennes arithmétiques (valeur absolue et relative) des fractions globuline avant et après le traitement sont les suivantes:

Valeur absolue	Valeur relative
Avant: 4,10 g %	Avant: 52 %
Après: 3,91 g %	Après: 51,3 %

Il y a donc une baisse (non significative) de la fraction globuline dans le sens de la normalisation, mais la Ma de la fraction globuline reste nettement supérieure à la valeur physiologique. On a également calculé les moyennes arithmétiques (en valeur absolue, et en valeur relative) avant et après la cure des alpha 1, alpha 2, bêta, et gamma globulines. Le tableau 1 et la figure 1 reprennent ces données numériques et permettent une comparaison aisée avec les valeurs moyennes normales correspondantes.

TABLEAU 1  
VALEUR MOYENNE ABSOLUE DES ALBUMINES  
ET GLOBULINES AVANT ET APRÈS TRAITEMENT

	Valeur moyenne absolue		
	normale	avant	après
Albumines	± 4,5	3,73	3,70
Globulines	± 2,9	4,10	3,91
$\alpha_1$	± 0,30	0,25	0,26
$\alpha_2$	± 0,60	0,60	0,57
$\beta$	± 0,75	0,83	0,85
$\gamma$	± 1,25	2,42	2,23

## d) Valeur du rapport albumine-globuline (A/G)

Valeur physiologique: 1,2-1,8

Ma avant le traitement: 0,95

Ma après le traitement: 0,97

## Variation individuelle de A/G

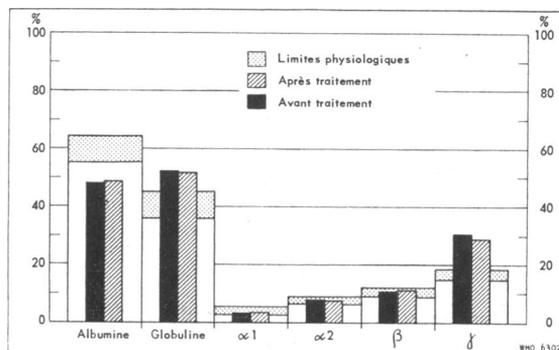
Il est clair que les fluctuations de ce rapport sont solidaires des variations déjà signalées au sujet des fractions albumine et globuline.

17 cas restent inférieurs à la normale avant et après la cure (moyenne 0,89 → 0,90)

3 cas normaux deviennent inférieurs à la normale (Ma 1,33 → 0,87)

3 cas inférieurs à la normale deviennent normaux (Ma 0,89 → 1,34)

FIG. 1  
VARIATION DU TAUX DES PROTÉINES SÉRIQUES  
CONSÉCUTIVE AU TRAITEMENT  
(VALEUR MOYENNE RELATIVE, EN %)



1 cas normal reste inchangé (1,35 → 1,32)

En résumé on peut dire que :

1. le traitement ne modifie pas de façon significative les différentes fractions protéiques étudiées;
2. le taux des protéines totales est physiologique;
3. dans le groupe étudié et avant tout traitement les albumines sont diminuées, les globulines augmentées, et par conséquent A/G est inférieur à la normale;
4. l'augmentation des globulines est due à une importante augmentation relative des gamma globulines ( $\pm 50\%$ ).

### C. Examens biochimiques

#### 1. Bilirubinémie directe

Nombre d'examens: 23

Physiologiquement ce test est toujours négatif  
Dans un seul cas, le test direct était positif avant la cure. Tous les autres cas ainsi que tous les contrôles effectués après le traitement sont demeurés négatifs.

#### 2. Bilirubinémie totale

Nombre d'examens: 23

Physiologiquement la bilirubinémie totale ne dépasse pas 1 mg %.

Ma de la bilirubinémie totale avant le traitement: 0,78 mg

Ma, après le traitement: 0,74 mg

Variation du taux au cours de l'observation

cas présentant des taux physiologiques avant et après la cure: 13

cas présentant des taux supérieurs à 1 mg ramenés à la normale après la cure (Ma, 1,44 mg → 0,60 mg): 6

cas présentant des taux normaux ayant dépassé 1 mg après la cure (Ma 0,66 mg 1,35 mg): 3  
cas demeuré anormal (1,56 mg 1,68 mg): 1

#### 3. Urée sanguine

Nombre de sujets en expérience: 23

Limites physiologiques: 20-40 mg %

#### Variations individuelles.

Nombre de taux compris entre ces limites avant et après la cure: 19

Cas présentant des taux élevés qui se sont normalisés: 3 (respectivement 50-70-79 mg % → 17-13-17 mg %)

Dans un seul cas le taux initial de 15 mg s'est élevé à 51 mg %.

#### 4. Glycémie

Nombre d'examens: 25

Limites physiologiques: 80-120 mg %

Cas présentant des taux normaux avant et après la cure : 21

Cas présentant une hypoglycémie significative: 3 (c'est-à-dire respectivement 150-156-164 mg % → 114-103-117 mg %).

Cas présentant une hyperglycémie significative: 1 (103 mg % → 153 mg %).

#### 5. Variations des taux de cholinestérases globulaires et plasmatiques.

Le dosage des cholinestérases a été pratiqué selon la méthode de Michel, à deux modifications près :

1. la première concerne le temps qui n'a jamais été recalculé, la deuxième lecture de pH étant faite exactement une heure après la première;

2. la seconde consiste en une addition, les cholinestérases du sang total étant également déterminées à l'aide des réactifs utilisés par Michel pour le dosage des érythrocytes, sur des quantités équivalentes d'échantillons.

Les chiffres que nous donnons ne comprennent pas la critique de la méthode employée, car nous comptons publier sous peu une étude plus fouillée du dosage des cholinestérases en climat tropical. Nous donnerons à cette occasion nos conclusions relatives à la valeur de la méthode de Michel pour les cholinestérases du sang total, du plasma, du sérum et des érythrocytes.

\* \* \*

Le tableau de travail que nous avons établi dans l'étude de l'influence du Bayer 2349 sur le taux des cholinestérases, comprenait les points suivants :

1<sup>er</sup> jour, prise de sang suivie immédiatement de

l'ingestion du médicament (en moyenne 1 g) ( $t_1$ )

2<sup>e</sup> prise de sang  $\frac{1}{2}$  heure après l'absorption du Bayer 2349; ( $t_2$ )

3<sup>e</sup> prise de sang, 1 heure après la 2<sup>e</sup> ( $t_3$ )

2<sup>e</sup> jour, schéma identique au précédent, comprenant donc 3 prises de sang, les comprimés étant avalés aussitôt après la première prise. ( $t_4$ - $t_5$ - $t_6$ )

3<sup>e</sup> jour, une seule prise de sang. ( $t_7$ )

entre le 15<sup>e</sup> et le 20<sup>e</sup> jour: dernière prise de sang afin de vérifier la restauration du taux des cholinestérases ( $t_8$ ).

Les chiffres que nous donnons ci-dessus se rapportent à 25 malades qui se sont prêtés au total à 177 ponctions veineuses, sur les 200 qu'un travail complet aurait représenté. Tous les chiffres sont donnés en  $\Delta\text{pH}/\text{heure}$  absolue, c'est-à-dire non corrigés des facteurs de Michel, ces corrections étant difficilement applicables pour de grands écarts de pH.

Afin de mieux illustrer le comportement de l'organisme sous l'action du Bayer 2349, nous donnons pour chaque prise de sang, non seulement la moyenne arithmétique de la  $\Delta\text{pH}/\text{heure}$ , mais les écarts maximums et minimums enregistrés.

Comparons ces chiffres à ceux qui figurent au document WHO/Insecticides/29 Add. 1, novembre 1954, où l'on établit l'hypersensibilité ou le taux clinique limite à 50% du taux normal moyen, et le taux clinique critique à 20% de ce dernier. Ces deux taux sont donc respectivement de 0,34 et 0,14 pour le sang total, de 0,39 et 0,15 pour le plasma, de 0,44 et 0,17 pour les érythrocytes.

Les taux des cholinestérases des 25 cas traités au Bayer 2349, comparés au taux clinique limite et au taux clinique critique sont représentés aux figures 2, 3 et 4. Ces graphiques montrent clairement que les chutes des différentes activités cholinestérasiques « mordent » largement et profondément dans le taux

clinique limite et qu'elles descendent fréquemment en dessous du taux critique. Cette dernière constatation implique, en théorie, une suite de malaises graves qui non seulement n'ont pas été constatés, mais que les examens cliniques attentifs et les nombreuses analyses de laboratoire décrits par ailleurs n'ont nullement confirmés.

#### D. Examens urinaires (25 cas)

Tous les examens ont été pratiqués sur des urines non sondées. On n'a observé que deux fois la présence d'une albuminurie avant l'administration du vermicide, et celle-ci n'a pu être retrouvée lors de l'examen de contrôle pratiqué à la fin de la cure. On n'a jamais observé la présence de cylindres ni de pigments ni de sels biliaires. Il n'y a jamais eu de glycosurie. Par contre chez quelques malades on a observé des hématies dans les urines. Dans deux cas l'hématurie est apparue après la cure. Dans un cas une hématurie microscopique observée avant le traitement n'a pu être remise en évidence lors de l'examen de contrôle.

#### E. Electrocardiographie

Nombre de malades examinés avant et après le traitement: 23

FIG. 2  
VARIATION DU TAUX DES CHOLINESTÉRASÉS DANS LE SANG TOTAL APRES TRAITEMENT

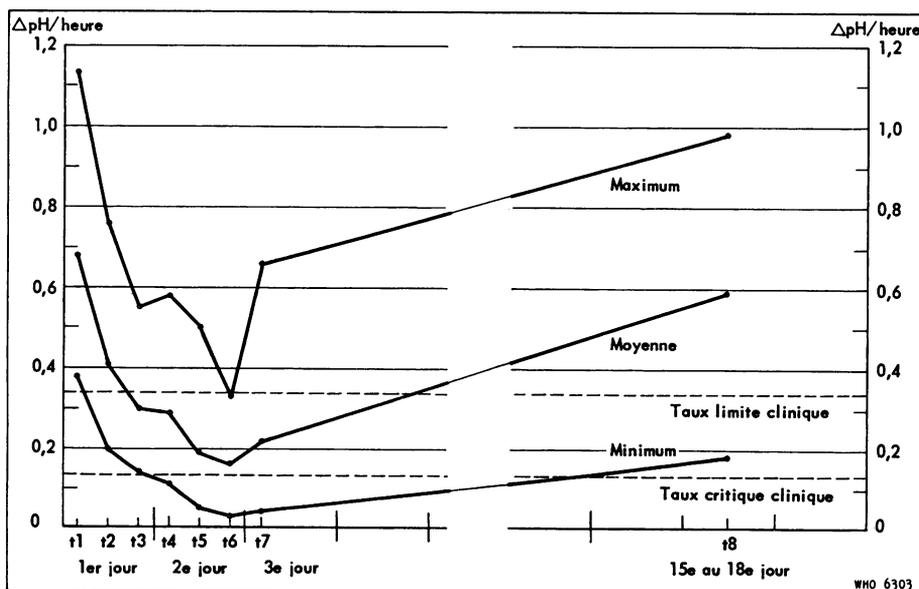


FIG. 3  
VARIATION DU TAUX DES CHOLINESTÉRASES DU PLASMA, APRÈS TRAITEMENT

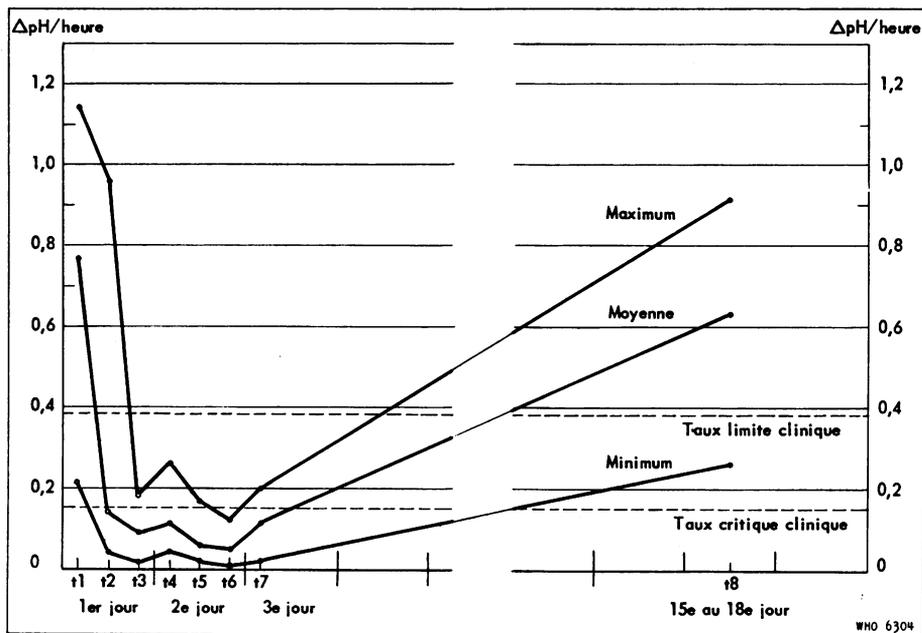
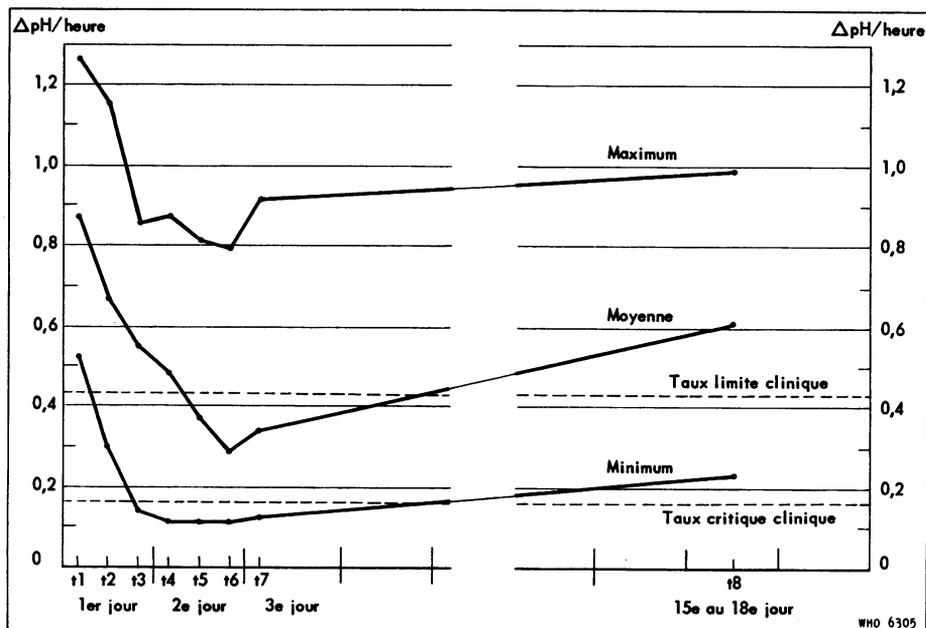


FIG. 4  
VARIATION DU TAUX DES CHOLINESTÉRASES DES ÉRYTHROCYTES APRÈS TRAITEMENT



Chez un patient l'ECG n'a pu être pratiqué qu'après le traitement et le tracé en était parfaitement normal.

Dans l'ensemble les tracés n'ont montré aucune modification.

Quatre cas méritent cependant quelques commentaires.

*Cas 1.* Le tracé d'abord normal montre en fin de cure une souffrance myocardique aspécifique. Tracé après la cure

onde T inversée en  $V_1 - V_2 - V_3$

diphasique en  $V_4$

très aplatie et isoélectrique en  $V_5$  et  $V_6$

*Cas 2.* Tracé avant le traitement: T inversé en  $V_1$  et  $V_3$  R. Après le traitement, le tracé est devenu nettement du type coronarien. T inversé  $V_1$  et  $V_2$  et beaucoup plus profondément en  $V_3$ R.

*Cas 3.* Tracé après le traitement: onde T inversée en  $V_2$  et diphasique en  $V_2$ . Tracé considéré comme douteux parce qu'il était absolument normal avant le traitement.

*Cas 4.* Nombreuses extrasystoles avant le traitement. Tracé parfaitement normal après.

#### CONCLUSIONS

Le Bayer 2349, composé organophosphoré qui a fait l'objet de nos essais cliniques, provoque chez

ceux qui l'absorbent un abaissement des cholinestérases sanguines, et exerce de ce fait un effet sympathicomimétique caractéristique.

Malgré la diminution importante et durable du taux des cholinestérases, le produit n'a entraîné aucune lésion toxique objectivement décelable.

L'examen hématologique complet et le myélogramme ont démontré l'intégrité de l'appareil hématopoiétique. Le système cardiovasculaire fut contrôlé par l'observation clinique et l'électrocardiogramme. L'examen des urines et le dosage de l'urée sanguine n'ont révélé aucune lésion rénale. Le pancréas fut testé par la glycémie. Le fonctionnement hépatique a été particulièrement surveillé par de nombreuses épreuves fonctionnelles du foie et par l'électrophorèse des protéines sériques.

En ce qui concerne la tolérance du produit, signaux que la dose journalière de 0,5 g est parfaitement supportée. Des doses plus élevées ont causé quelques troubles subjectifs: la dose de 1 g par jour à un degré modéré et dans 38% des cas, la dose de 1,32 g dans tous les cas. Ces troubles subjectifs paraissent être la conséquence directe de la chute des cholinestérases et de la vagotonie excessive qui en résulte; ils concernent uniquement l'appareil digestif. Aussi désagréables qu'ils soient, ils sont passagers, ne présentent aucun caractère grave et n'ont laissé aucune séquelle.

#### SUMMARY

This paper is a report on a study of the toxicity to man of an organophosphorus compound, Bayer 2349, which is a purified form of the insecticide Bayer L 13/59 or Dipterex (0-0-dimethyl (1-hydroxy-2,2,2-trichloroethyl) phosphonate) and which shows promise for use as an anthelmintic drug. Its  $LD_{50}$  for the rat is 630 mg per kg of body-weight.

Thirty-seven African patients suffering from infestation with various kinds of tropical worm were given the drug, in various dosages, to ascertain what dose would be well tolerated by man. It was found in 7 patients that a daily dose of 500 mg for two days had a good therapeutic

effect and induced no subjective symptoms in adults. Thirteen of 21 patients given 1 g daily for two days and all of 9 patients given 1.32 g daily for two days suffered a greater or lesser degree of gastro-intestinal pain.

Clinical investigations and a battery of biochemical examinations of the major bodily functions failed to show evidence of any toxic action by this drug other than a uniform and considerable drop in the blood cholinesterase level which gave rise to the gastro-intestinal symptoms. The authors state that these symptoms, although acute in some cases, are of little gravity and leave no sequelae.

#### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Cerf, J., Lebrun, A. & Dierickx, J. (1961) *Thérapeutique des helminthiases par un composé organophosphoré* (à paraître)
- Grob, D. (1956) *Arch. intern. Med. exp.*, **98**, 221
- Heusghem, C. *Rev. méd. Liège*, **12**, 253
- Lebrun, A. & Cerf, C. (1960) *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 579
- Michel, H. (1949) *J. Lab. clin. Méd.*, **34**, 1564