



HAL
open science

Exposition de rats à un pesticide : gavage oral au chlorpyrifos

Marion Guibourdenche, Hiba El Khayat El Sabbouri, Narimane Djekkoun, Hafida Khorsi-Cauet, Véronique Bach, P.M. Anton, Jerome Gay-Queheillard

► **To cite this version:**

Marion Guibourdenche, Hiba El Khayat El Sabbouri, Narimane Djekkoun, Hafida Khorsi-Cauet, Véronique Bach, et al.. Exposition de rats à un pesticide : gavage oral au chlorpyrifos. 17ème symposium ComTech AFSTAL, Jan 2019, PARIS, France. hal-04388022

HAL Id: hal-04388022

<https://hal.science/hal-04388022>

Submitted on 11 Jan 2024

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

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

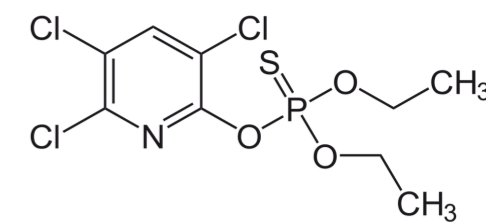
EXPOSITION DE RATS A UN PESTICIDE: GAVAGE ORAL AU CHLORPYRIPHOS

Travail de thèse de Marion GUIBOURDENCHE, Doctorante en 2ème année Biologie Santé (2017-2020)

Marion Guibourdenche^{1,2}, Hiba El Khayat El Sabbouri¹, Narimane Djekkoun¹, Hafida Khorsi-Cauet¹, Véronique Bach¹, Pauline M Anton², Jérôme Gay-Quéheillard¹

¹ PériTox, Périnatalité & Risques Toxiques, UMR-1 01, UPIV, Amiens, France

² Equipe PETALES – Unité Transformations & Agro-Ressources – EA 7519, UniLaSalle Beauvais, France



Produit utilisé dans notre étude: Chlorpyrifos (CPF)

- Usages restreints depuis quelques années par l'ANSES > 2018 uniquement dans le Pyristar (culture d'épinard)
- Famille des organo-phosphorés
- Très peu soluble dans l'eau mais soluble dans la plupart des solvants organiques.
- Action insecticide: utilisation pour l'alimentation humaine et animale, le traitement du bois, la lutte contre les parasites...
- Affecte le fonctionnement du système nerveux en inhibant la dégradation de l'acétylcholine (neurotransmetteur) (Smegal, 2000)
- Suspecté d'avoir des conséquences sur la programmation du métabolisme de la naissance à la vie adulte (Slotkin, et al, 2007)
- Dans notre cas : incorporation CPF éthyl (99.8% pureté) en poudre; dilué dans de l'huile de colza (1mg/mL) pendant des phases de pré-gestation, gestation et lactation de rates vs rates témoins gavage à l'huile seule

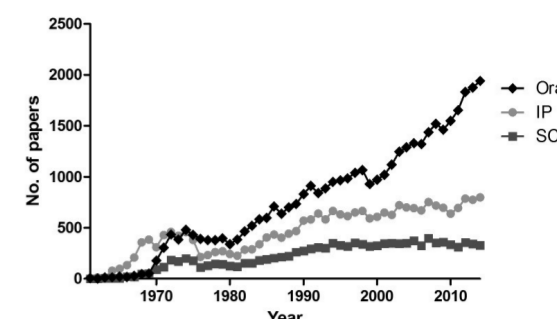
TECHNIQUE UTILISÉE: GAVAGE OROGASTRIQUE



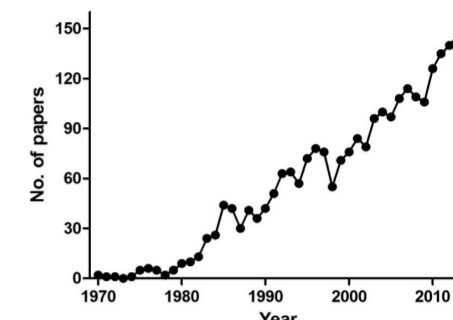
- Communément utilisée : effets d'expositions orales à des substances chimiques (pharmacologie, toxicologie...)
- Moyen rapide et efficace d'acheminer des substances avec précision
- Contrôle précis de la dose administrée et du moment du traitement



- Expositions alimentaires humaines interagissent avec la muqueuse buccale VS expositions par gavage évitent ces interactions > différences considérables en termes d'absorption, de biodisponibilité et de métabolisme
- Complications : perforation de l'œsophage
- Peut induire des réactions de stress du système endocrinien (Vandenberg LN, et al, 2014)



Méthodes d'administration en nombre d'articles publiés par an. (McDonnell-Dowling K, et al., 2017)
Oral: nourriture, boisson ou gavage ; IP: intrapéritonéale ; SC: sous-cutanée



Nombre d'articles publiés par an utilisant le gavage (McDonnell-Dowling K, et al., 2017)

- Classée procédure expérimentale légère (Arrêté du 01/02/13 (l'évaluation éthique des procédures expérimentales) NOR: AGRG1238767A ; Version consolidée au 31/10/18)
- Gavage orogastrique quotidien sur 1 mois: pas d'effets sur le bien-être animal (Turner, P., et al., 2012)
- Effets associés non déterminés: peu d'études sur le niveau de stress
- Lors de gestation et lactation: pas d'effets sur la prise de poids et la consommation alimentaire lors de la gestation, mais effets observés sur le développement somatique et comportemental de la progéniture (McDonnell-Dowling K, et al., 2017)

PROFIL ADME CPF



Absorption

: par l'intestin: 99% (Cook & Shenoy, 2003). Mesures dans sang et urines des métabolites: 93% absorption (Griffin, et al., 1999)

: Dépendant de la voie d'administration et du solvant (Smith, et al., 2009). Demi-vie dans le corps estimée à 20h (Nolan, et al., 1984).

Distribution

: foie, rein, cœur et tissus adipeux (forte lipophilicité: accumulation et élimination lente)(Smith, et al., 1967) Sang maternel et du cordon ombilical: taux comparables et hautement corrélés entre mère et enfant: passage de la barrière placentaire (Smith, et al., 2013).

: bioaccumulation pas très importante car demi-vie d'élimination < 3 jours (Kamrin, M. A. 1997). Dans tout le corps (Blodgett, D. J. 2006)

Métabolisme

: dans le foie (Sultanos, et al., 1984) Pas de différence entre l'homme et l'animal: CPF > oxydation par les enzymes du cytochrome (CYP450) sous forme d'oxon: principal métabolite toxique (Eaton, et al., 2008) > puis oxydation par le CP450 > en DEP, DETP et TCP (Mutch & William, 2006)

Élimination

: par les reins (Kamrin, M. A. 1997) dans les urines (>80% en 48h rat et 70% homme) (European commission 2005b) Métabolites urinaires : TCP (62%), DETP (40%) et DEP (4%) (Eaton, et al., 2008) Exposition orale: métabolites urinaires détectables dans les 24h. Excrétion maximale aux alentours de 12h (Timchalk, et al., 2007) Lait maternel : 200x supérieurs que dans le sang maternel (Mattson, et al., 2000)

DANGERS ?

Non classé CMR – agents chimiques cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques

C1 : Sensibilisants cutanés – Catégorie 1

C1SCA : Sensibilisants cutanés – Catégorie 1 sous-catégorie A

C1SCB : Sensibilisants cutanés – Catégorie 1 sous-catégorie B



UTILISATEUR (HUMAIN):

Risque de pénétration cutanée : gants nitrile
Protection respiratoire non nécessaire
Stabilité chimique: aucune réaction dangereuse connue
Toxique en cas d'ingestion GHS06 (FDS 2017)
DJA : 0.01mg/kg p.c /jr (ANSES 2011)



ANIMAL (RAT):

Toxicité aiguë:
ORAL:
DL50: 66 – 195mg/kg (Agritox, ANSES 2015)
Nouveau né et jeunes plus susceptibles (Smegal, D. C., 2000)
DERMIQUE:
Faible toxicité : DL50 > 2 000 mg / kg (rat) (Tomlin, CDC, 2006)
DSENO aiguë : 5 mg / kg / jour
INHALATION:
Modérément toxique: > 10mg/l d'air/4h (Agritox)
DSENO: 0,1 mg / kg / jour (Smegal, D. C., 2000)

Toxicité chronique:
DSENO cutanée et par inhalation à long terme: 0,03 mg / kg / jour

DJA: Dose Journalière Admissible

DL50: Dose Létale, quantité d'une matière, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50 % des animaux: mesure du potentiel toxique à court terme (toxicité aiguë) d'une matière.
DSENO: Dose Sans Effets Nocifs Observés



PROTOCOLE

Uniquement sur animaux vigiles

1. Contention: maintien de l'animal en position verticale avec immobilisation de la tête et des membres antérieurs (facilite l'alignement de l'œsophage et de la sonde)
2. Insérez la pointe de la sonde en suivant le trajet du palais sur le coté de la cavité buccale et amener la sonde jusqu'au point d'administration. La sonde doit passer facilement, et l'animal ne doit pas haletter ou s'étouffer.
3. Administrer la substance.

En cas de résistance ou halètements des animaux: arrêtez immédiatement et retirez la sonde.

- Manipulateur expérimenté
- Matériel: sonde de gavage métallique courbée inoxydable réutilisable (ISO 594) :

- taille appropriée à l'espèce
- présence de pointes à billes (empêchent leur passage dans la trachée)
- aiguille de calibre: déterminée par le poids de l'animal

ALTERNATIVES ?

- Incorporation à un aliment
- Administration à la pipette
- Implants sous cutanés
- Pompes osmotiques
- ...

Rat en contention