

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

معهد العلوم البيطرية

Institut des Sciences Vétérinaires



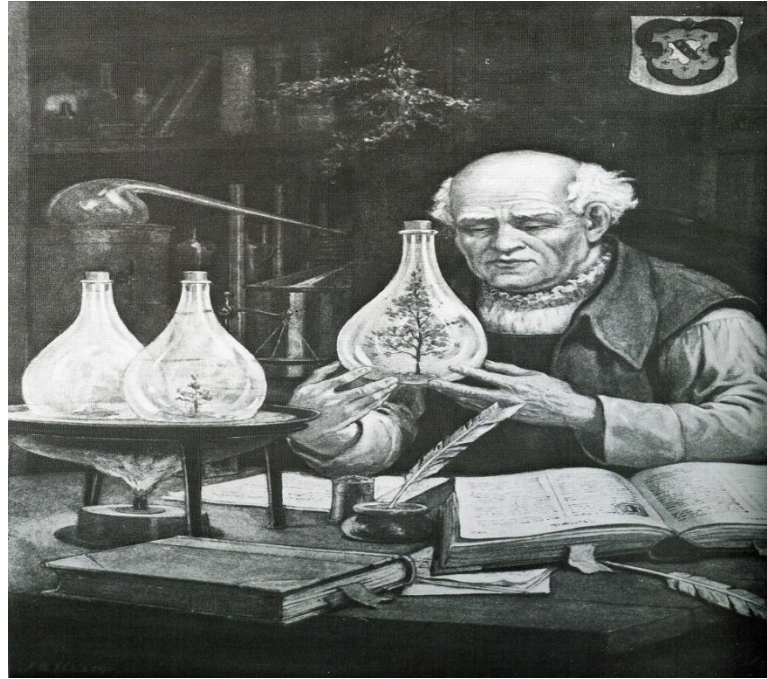
جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

UNIVERSITE DES FRERES
MENTOURI CONSTANTINE

Département de médecine et de chirurgie

Polycopié pédagogique

BASES FONDAMENTALES EN TOXICOLOGIE GENERALE ET SPECIALE



Module de toxicologie

Cinquième année docteur vétérinaire

Dr BACHTARZI KARINA

Maitre de conférences

Année universitaire 2019-2020

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

UNIVERSITÉ DES FRÈRES
MENTOURI CONSTANTINE

معهد العلوم البيطرية

Institut des Sciences Vétérinaires



Département de médecine et de chirurgie

Polycopié pédagogique

**BASES FONDAMENTALES EN TOXICOLOGIE
GENERALE ET SPECIALE**

Dr BACHTARZI KARINA

Maitre de conférences

Année universitaire 2019-2020

«Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison».

Paracelse

Préambule

Ce polycopié est destiné aux étudiants de cinquième année docteur vétérinaire conformément au programme du Comité Pédagogique National (CPN), pour acquérir les notions générales et fondamentales nécessaires à la compréhension de la toxicologie dans le cadre de leurs formations.

Il s'attache d'abord à présenter les différentes voies de contamination des toxiques et à leurs cheminements dans l'organisme, se penche ensuite sur l'évaluation de la toxicité sous ses différentes formes, puis aborde l'aspect clinique et spécial de la toxicologie chez les différentes espèces pour s'orienter ensuite sur la conduite diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'intoxication.

SOMMAIRE

Sommaire

Chapitre 1 : Notions générales en toxicologie	1
1.1. Généralités	1
1.2. Historique	1
1.3. Définitions	2
1.3.1. Toxicologie	2
1.3.2. Poison	2
1.3.3. Toxique	2
1.3.4. Xénobiotique	2
1.3.5. Empoisonnement	3
1.3.6. Toxémie	3
1.4. Empoisonnement et toxique	3
1.5. Classification des toxiques	3
1.5.1. Selon la nature chimique	3
1.5.2. Selon le mécanisme d'action toxique	3
1.5.3. En fonction de leur usage	5
1.5.4. En fonction de la nature du danger	5
Chapitre 2 : Les voies d'expositions à un toxique	7
2.1. La voie digestive	7
2.1.1. Facteurs influençant l'absorption digestive	7
2.2. La voie respiratoire (Inhalation)	8
2.2.1. Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de gaz et des vapeurs	9
2.2.2. Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de particules (Poussières, fumée, pollen, spores).	9
2.3. La voie cutanée (Peau)	9
2.3.1. Facteurs influençant l'absorption cutanée	9
2.4. Diffusion des toxiques	10
Chapitre 3 : Cheminement d'un toxique dans l'organisme	11
3.1. Facteurs toxicodynamiques	11
3.2. Facteurs toxicocinétiques (ADME)	12

3.2.1. L'Absorption	13
3.2.2. La Distribution (le transport)	13
3.2.3. La Biotransformation (Métabolisme)	14
3.2.4. L'excrétion	15
Chapitre 4 : L'effet toxique	16
4.1. Définition de la toxicité	16
4.2. Définition de l'effet toxique	16
4.3. Paramètres influençant l'effet toxique	16
4.4. Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques	17
4.5. Evolution d'un effet toxique	17
4.6. Gravité de l'effet toxique	18
4.7. Les effets fonctionnels et lésionnels des effets toxiques	19
4.8. Les organes cibles	19
4.9. La réversibilité et l'irréversibilité	20
4.10. La classification des effets toxiques	20
4.11. Relation dose effet toxique	20
4.12. La dose	21
4.13. Facteurs influençant l'effet toxique	21
4.13.1. La toxicité	21
4.13.2. L'individu	22
4.13.3. L'environnement	22
4.14. Les interactions toxicologiques	22
4.14.1. Addition (additivité)	23
4.14.2 Synergie	23
4.14.3. Potentialisation	23
4.14.4. Antagonisme	23
Chapitre 5 : Evaluation de la toxicité	24
5.1. Introduction	24

5.2. Les différentes formes de toxicité	24
5.2.1. Définition de la toxicité aiguë	24
5.2.2. Définition de la toxicité subaiguë	25
5.2.3. Définition de la toxicité chronique	25
5.3. Evaluation de la toxicité aiguë systémique	25
5.3.1. Détermination de la dose minimale mortelle (DMM)	25
5.3.2. Détermination de la dose létale 50(DL50) ou de la concentration létale 50(CL50)	25
5.3.3. Limites de la DL50	27
5.3.4. Problèmes de transposition	27
5.3.5. Relation de transposition	27
5.4. Evaluation de la toxicité aiguë par voie locale	27
5.4.1. Test de Draize	27
5.5. Les alternatives aux tests de toxicité sur animaux	28
5.5.1. Les études in vitro	28
5.5.2. Les avantages des cultures de cellules humaines pour prévoir la toxicité.	28
5.5.3. Les alternatives aux tests d'irritabilité	28
5.6. Les études théoriques	28
5.7. Les études humaines	29
5.8. Enquête épidémiologique	29
5.9. Evaluation de la toxicité chronique	29
5.9.1. Etude expérimentale de la toxicité chronique	29
5.9.2. Protocoles opératoires	29
5.9.3. Evaluation des données obtenues	30
5.10. Autres essais de toxicité par administration	30
5.10.1. Tests de cancérogénicité classique in vivo	30
5.10.2. Autres tests prédictifs	30
5.10.3. Essais de mutagenèse	30
5.10.4. Les études d'embryo-toxicité et des effets sur la reproduction	31
5.10.5. Examens de toxicité fœtale	31
5.10.6. Autres essais d'évaluation de la toxicité par administration répétée	31

5.10.7. Conclusion	32
Chapitre 6 : Les intoxications des ruminants	33
6.1. Définition	33
6.2. Classification des intoxications	33
6.2.1. Les pesticides	33
6.2.2. Les polluants	33
6.2.3. Les médicaments	33
6.2.4. Les plantes	33
6.2.5. Les animaux toxiques	33
6.2.6. Les aliments	33
6.2.7. Les agents physiques	33
6.2.8. Les autres causes	34
6.3. Importance des intoxications	34
6.4. Les intoxications des ruminants	34
6.4.1. Les pesticides	34
6.4.2. Les polluants	35
6.4.3. Les plantes	36
6.4.4. Les aliments altérés	38
6.5. Les symptômes	38
6.6. Les analyses	39
6.7. Les traitements	39
6.8. La prévention	39
Chapitre 7 : Les intoxications chez les animaux de compagnie	41
7.1. Les insecticides	41
7.1.1. Circonstances de contamination	41
7.1.2. Principaux symptômes des intoxications aiguës	41
7.1.3. Traitement	42
7.1.4. Prévention	42
7.2. Rodenticides	42
7.2.1. Mode d'action	42

7.2.2. Symptômes _____	43
7.2.3. Conduite à tenir _____	43
7.3. Antigels _____	44
7.3.1. Symptômes _____	44
7.3.2. Conduite à tenir _____	45
7.4. Détergents domestiques _____	45
7.4.1. Symptômes _____	45
7.4.2. Conduite à tenir _____	45
7.5. Aliments _____	46
7.5.1. L'oignon et ail _____	46
7.5.2. La pomme de terre _____	47
7.5.3. Le raisin et les raisins secs _____	48
7.6. Médicaments _____	49
7.7. Plantes _____	49
<i>Chapitre 8 : Conduite à tenir devant une intoxication _____</i>	52
8.1. Généralités _____	52
8.2. Traitement symptomatique _____	52
8.3. Traitement symptomatique à court terme ou d'urgence : _____	53
8.3.1. La suppression des convulsions _____	53
8.3.2. L'assistance respiratoire _____	54
8.3.3. L'assistance cardio-vasculaire _____	55
8.3.5. La lutte contre la douleur _____	55
8.4. Traitement symptomatique à moyen terme _____	56
8.5. Traitement éliminatoire _____	56
8.5.1. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination cutanée _____	57
8.5.2. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination respiratoire _____	57
8.5.3. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination oculaire _____	58
8.5.4. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination orale _____	58
8.5.5. Neutraliser le toxique dans le tube digestif _____	60
8.6. Accélération de l'élimination du toxique résorbé _____	61

8.6.1. Elimination rénale du toxique	61
8.7. Traitement spécifique =les antidotes	63
8.7.1. Définition	63
8.7.2. Mode d'action des antidotes	63
8.8. Deuxième étape: Examen clinique et nécrosique	65
8.8.1. Le temps de latence	65
8.8.2. Durée d'évolution	65
8.8.3. Signes cliniques et lésions dominantes	66
8.9. Enquête épidémiologique	66
8.10. Prélèvements	66
8.10.1. Prélèvement sur animal vivant	66
8.10.2. Prélèvements sur animal mort	67

Liste des tableaux

Tableau 1 : Catégories de danger.....	06
Tableau 2 : Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques.....	18
Tableau 3 : Détérioration progressive de l'état de santé	19
Tableau 4 : Gravité d'un effet toxique.....	20
Tableau 5 : Les différentes formes de toxicité.....	25
Tableau 6 : Classe de toxicité Echelle de Hodge et Sterner 1943.....	28
Tableau 7 : Classification des plantes toxique selon les manifestations cliniques.....	37
Tableau 8 : Catégorie de toxique ayant un antidote.....	64
Tableau 9 : Quelques exemples d'intoxications et leurs antidotes.....	65

Liste des figures

Figure 1 : Pictogrammes et indication de danger.....	06
Figure 2 : Exposition à un poison.....	11
Figure 3 : Schéma général du devenir d'un toxique dans l'organisme.....	12
Figure 4 : Relation dose effet (Réponse =Mortalité)	22
Figure 5 : Plantes toxiques pour les ruminants.....	38
Figure 6 : Plantes toxiques pour les carnivores.....	52

Liste des abréviations

As :	Arsenic
ADN :	Acide désoxyribonucléique
C :	Corrosif
Cars :	Cancérogène
CETH :	Concentration équivalente en toxicité
CO:	Oxyde de Carbone
CO₂:	Gaz carbonique
DJA :	Dose journalière admissible
DL₅₀ :	Dose létale de 50% de l'effectif
CL₅₀ :	Concentration létale de 50% de l'effectif
DMM :	Dose minimale mortelle
DST :	Dose sans effet
DTT:	Dichlorodiphényltrichloroéthane
E :	Explosif
ECG:	électrocardiogramme
HCH:	Hexachlorocyclohexane
F⁺:	Extrêmement inflammable
F:	Facilement inflammable
Fe:	Fer
Hg:	Mercure
Kg:	Kilogramme
Mg :	Milligramme
Min :	Minute
M³ :	Mètre cube
Mut:	Mutagène
N:	Dangereux pour l'environnement
O:	Comburant
OMS :	Organisation mondiale de santé
Pb :	Plomb

pH :	Potentiel hydrogène
Ppm :	Partie par million
Repr:	Toxique pour la reproduction
R10:	Inflammable
R42/R43:	Sensibilisant
SNC:	Système nerveux central
T:	Toxique
T⁺:	Très toxique
Xi :	Irritant
Xn:	Nocif
μ :	Micromètre

Chapitre 1 : Notions générales en toxicologie

1.1. Généralités

La toxicologie est depuis longtemps reconnue comme étant la science des poisons. Elle étudie les effets nocifs des substances chimiques sur les organismes vivants. Elle fait appel à une multitude de connaissances scientifiques :

- ❖ **Biologiques** : Pour mettre en évidence les désordres et les modifications de chimisme de l'organisme.
- ❖ **Pharmacodynamiques** : pour expliquer les processus intimes des modes d'action des différents toxiques.
- ❖ **Chimiques analytiques et physiques** : pour la mise en évidence des toxiques.

1.2. Historique

La toxicologie est une science aussi austère que passionnante ; En effet la connaissance des poisons est très ancienne car il semble que les premiers toxiques utilisés aient servi à empoisonner des flèches destinées à la chasse ou à la guerre.

Le terme de toxique dérive d'ailleurs du mot grec « *toxon*, » qui signifie arc et « *logos* » discours.

Autrefois l'administration des remèdes était donnée par voie buccale et le mot « *Poto* » veut dire boire va être transformé en **potion** ou remède et plus tard sera changé en **poison**.

La toxicologie a eu des débuts, dans la plus haute antiquité. En effet les poisons organiques, puis les poisons minéraux, ont été connus et employés par les Egyptiens, les Grecs, les Romains et les Barbares.

L'emploi de ces poisons à des fins criminelles se poursuivra au cours du moyen âge et de la renaissance, ce n'est qu'au début du XVIII^{ème} siècle et notamment au XIX^{ème} siècle que la toxicologie devient réellement une discipline scientifique.

Le père de la toxicologie **Paracelse** (1493-1541) médecin et philosophe a largement contribué au développement de la toxicologie scientifique on lui reconnaît sa célèbre phrase « **Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison** ».

Orfila (1787 – 1853) médecin personnel de Louis XVIII, père de la toxicologie moderne, défend la nécessité de l'analyse chimique pour prouver la relation cause à effet.

Il rédigea en 1814 *le traité des poisons* tirés des règnes minéral, végétal et animal. Il mit au point des techniques pour détecter la présence de toxiques et de poisons et révolutionna ainsi le monde de l'expertise légale.

Claude Bernard (1813-1878) médecin et physiologiste était un grand promoteur de l'utilisation expérimentale des substances toxiques qu'il exprima dans son aphorisme « **Le poison est le scalpel du physiologiste** ».

Grace à ses travaux Claude Bernard a créé le concept de toxicité d'organe et de mécanisme de toxicité cellulaire.

A partir du 19^e siècle, la toxicologie est devenue une science sérieuse avec des bases scientifiques.

1.3. Définitions

1.3.1. Toxicologie

C'est ensemble des connaissances concernant les poisons, leurs effets sur l'organisme, les moyens de les déceler et les procédés thérapeutiques destinés à les combattre.

1.3.2. Poison

Toute substance qui est susceptible, après introduction dans l'organisme et selon la dose, le mode de pénétration, l'état du sujet, de perturber certaines fonctions vitales, de léser gravement des structures organiques ou d'entraîner la mort.

1.3.3. Toxique

Produit d'origine animale végétale ou minérale qui provoque l'intoxication, la destruction d'un organisme vivant.

1.3.4. Xénobiotique

Toute substance étrangère au consommateur qui peut causer des troubles plus ou moins importants. Ce sont par exemple des polluants, des contaminants et des résidus de produits agrochimiques et vétérinaires.

1.3.5. Empoisonnement

Troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).

1.3.6. Toxémie

Troubles dus à la production des toxines, c'est à dire des substances toxiques produites par des bactéries ou des parasites et véhiculées par le sang.

1.4. Empoisonnement et toxique

Le terme empoisonnement désigne les troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).

1.5. Classification des toxiques

Parmi les nombreuses classifications proposées, les plus importantes sont celles qui se basent sur : la nature chimique du composé, le mécanisme d'action toxique, l'usage ou enfin la nature du danger.

1.5.1. Selon la nature chimique

On distingue :

- **Les toxiques gazeux** : Oxyde de carbone, ammoniac, anhydride sulfureux.
- **Les toxiques minéraux** : Métalloïdes (arsenic, phosphore), métaux (mercure, plomb, cadmium).
- **Les toxiques organiques** : Alcools, phénols, composés hétérocycliques, alcaloïdes, hétérosides.

1.5.2. Selon le mécanisme d'action toxique

Le mécanisme d'action de tous les toxiques n'est malheureusement pas connu. Les mécanismes d'action suivants sont intéressants à considérer.

- **Toxiques caustiques**

Les acides et les bases concentrés, les phénols, les halogènes, certains sels de métaux lourds dénaturent les protéines et causent des dommages irréversibles à toutes les cellules avec lesquelles ils sont en contact.

Ils entraînent des brûlures chimiques, très voisines des brûlures thermiques. La peau et les muqueuses sont les tissus les plus exposés.

Les dérivés minéraux de l'arsenic, surtout les dérivés trivalents (arsénites) exercent une action caustique nécrotique sur les muqueuses digestives, entraînant des lésions d'ulcération et de nécrose au niveau l'estomac et de l'intestin.

Le plomb après ingestion unique de quantités élevées, entraîne une action caustique sur le tube digestif. A doses plus faibles et répétées, il entraîne une atteinte des tubes proximaux rénaux.

Le paraquat (herbicide) est extrêmement irritant pour les muqueuses buccale, pharyngée et digestive. Chez le lièvre, des doses nettement plus inférieures aux doses létales provoquent des nécroses et des ulcérations étendues et profondes de la langue, lésions fortement préjudiciables pour les animaux.

- **Toxiques thioloprives**

Ces toxiques (As, Pb, Hg) se fixent sur les groupements thiols - SH des acides aminés soufrés ou des enzymes, inhibant ainsi leurs activités. Cette inhibition enzymatique peut être levée par administration de composés riches en groupements - SH (dimercaprol, D pénicillamine) pour lesquels ces métaux présentent une plus grande affinité (chélateurs). Le complexe ainsi formé est hydrosoluble et donc facilement éliminable par le rein.

- **Toxiques méthémoglobinisants**

Nitrates et nitrites, chlorates, paracétamol chez le chat. Ils oxydent le fer ferreux (Fe^{++}) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe^{+++}), inapte au transport de l'oxygène, entraînent la mort par anoxie cellulaire.

- **Toxiques convulsivants**

C'est le cas de la strychnine, du métaldéhyde, de la crimidine.

- **Toxiques anti-cholinestérasiques**

Les insecticides organophosphorés et les carbamates ont une grande affinité pour les cholinestérasés et entrent en compétition avec l'acétylcholine qui est leur substrat naturel.

Les organophosphorés sont hydrolysés : mais une partie de leur molécule reste fixée sur les cholinestérasés qui sont ainsi progressivement inhibés. L'acétylcholine n'est plus détruite

immédiatement après la libération dans le système nerveux s'accumule dans l'organisme provoquant des manifestations toxiques.

- **Toxiques provoquant des biosynthèses anormales**

Le plomb agit sur la biosynthèse de l'hème, à partir du succinyl coenzyme A. Le plomb perturbe la biosynthèse des porphyrines en s'opposant à la condensation de deux molécules d'acide delta amino-lévulinique pour former le porphobilinogène, puis en ralentissant la transformation des coproporphyrines en protoporphyrines et des protoporphyrines en hème.

- **Autres manifestations toxiques**

Les autres manifestations de la toxicité révélées par des études expérimentales (pouvoir irritant, action allergisante, atteinte hépatique, rénale, sanguine, etc...) doivent également être prises en considération pour l'évaluation du risque toxique pour les animaux.

1.5.3. En fonction de leur usage

On distingue les intoxications provoquées par les insecticides, les herbicides, les fongicides et les raticides (rodenticides).

1.5.4. En fonction de la nature du danger

En fonction de divers critères (propriétés physiques et chimiques, nature et intensité des effets toxiques, conditions d'exposition), les substances et préparations dangereuses sont classées en 15 catégories de danger désignées par des abréviations et des symboles (Pictogrammes) représentées dans le tableau1 et sur la figure1.

Tableau 1 : Catégories de danger

Nature du danger	Abréviation
Explosif	E
Comburant	O
Extrêmement inflammable	F+
Facilement inflammable	F
Inflammable	R10
Très toxique	T+
Toxique	T
Nocif	Xn
Corrosif	C
Irritant	Xi
Sensibilisant	R42 et/ou R43
Cancérogène	Carc. Cat. (1, 2 ou 3)
Mutagène	Muta. Cat. (1, 2 ou 3)
Toxique pour la reproduction	Repr. Cat. (1, 2 ou 3)
Dangereux pour l'environnement	N et/ou R52, R53, R59

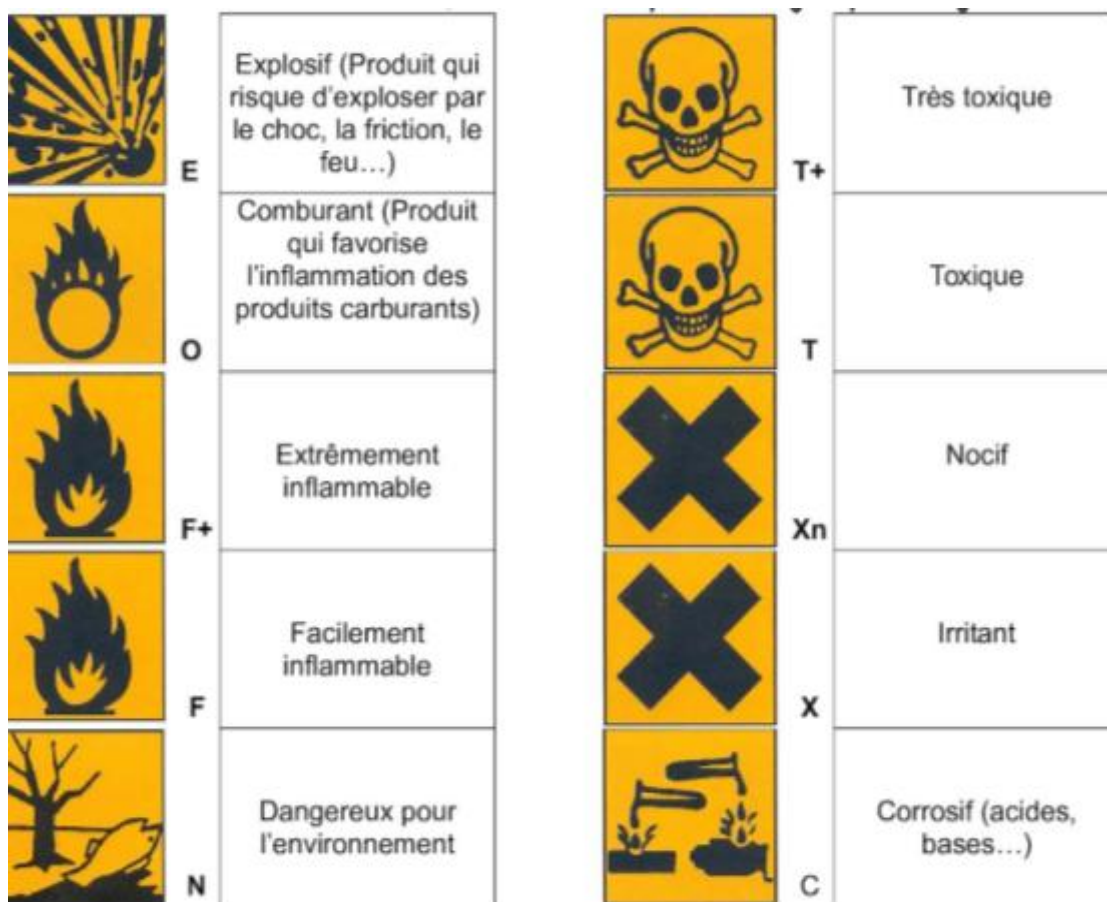


Figure 1 : Pictogrammes et indication de danger

Chapitre 2 : Les voies d'expositions à un toxique

L'organisme est exposé à de nombreux toxiques présents dans l'environnement. Ces toxiques peuvent pénétrer dans l'organisme par trois portes d'entrée principales:

- ❖ **La voie digestive**, pour toute substance ingérée.
- ❖ **La voie respiratoire** pour les substances gazeuses, mais aussi pour les particules en suspension ou les aérosols, qui contaminent l'environnement.
- ❖ **La voie percutanée** pour les substances capables de traverser la peau.

2.1. La voie digestive

Les toxiques peuvent être ingérés à la suite d'une ingestion accidentelle, de l'absorption de nourriture ou de boissons contaminées, ou par ingestion de particules éliminées par le tractus respiratoire.

Ces substances peuvent être d'emblée toxiques ou le devenir en fonction de la quantité qui aura pu pénétrer dans l'organisme.

C'est la voie la plus fréquente empruntée par les toxiques. Elle permet leur résorption et parfois contribue à leur biotransformation.

Les principaux lieux de résorption sont :

- **La bouche**

Elle permet la résorption de cyanures, de la nicotine au niveau des muqueuses.

- **L'estomac**

Il est perméable aux molécules liposolubles, chez les ruminants, la résorption des composés gazeux (NH) qui se forme dans le rumen, est intense et rapide.

- **L'intestin**

C'est le lieu préférentiel de résorption, particulièrement au niveau du duodénum, et chez le cheval au niveau du gros intestin.

2.1.1. Facteurs influençant l'absorption digestive

- les propriétés physico-chimiques des toxiques, particulièrement le coefficient de partage de Nernst et la constante de dissociation; dans le cas des particules, leur

granulométrie revêt une importance particulière: en effet, plus elles sont petites, plus elles sont solubles;

- la quantité de nourriture présente dans le tractus gastro-intestinal (effet de dilution).
- le temps de rétention dans chaque partie du tractus gastro-intestinal (de quelques minutes au niveau buccal à une heure dans l'estomac et plusieurs heures au niveau intestinal).
- la surface d'absorption et la capacité d'absorption de l'épithélium.
- le pH local, qui régit l'absorption des toxiques ionisés; dans le pH acide de l'estomac, les composés acides non ionisés seront plus facilement absorbés.
- le péristaltisme (mouvement musculaire au niveau des intestins) et le flux sanguin local.
- les sécrétions gastriques et intestinales transforment les toxiques en produits plus ou moins solubles; la bile est un agent émulsif produisant des complexes plus solubles (hydrotrophie).
- l'exposition combinée à d'autres toxiques, produisant des effets synergiques ou antagonistes lors des processus d'absorption.
- la présence d'agents complexants ou chélateurs.
- l'action de la microflore du tractus gastro-intestinal (environ 1,5 kg), quelque 60 espèces de bactéries différentes pouvant intervenir dans la biotransformation des toxiques.
- L'état nutritif : un régime déficient en calcium, augmente l'absorption intestinale du plomb.

2.2. La voie respiratoire (Inhalation)

Les poumons sont les organes où se font les échanges gazeux entre l'air, les alvéoles et le sang, ils sont le siège de la respiration qui permet l'absorption et l'élimination des gaz.

Cette voie permet la résorption :

- Soit de toxiques gazeux ou volatils tels HCN, CO, CO₂
- Soit de toxiques présents dans l'air à l'état d'aérosols ou de fins brouillards, tels les pesticides organophosphorés (c'est une modalité d'utilisation fréquente). Dès que la taille des particules augmente (diamètre supérieur à 10µ) le produit atteint plus difficilement les alvéoles pulmonaires et sa résorption diminue.

La toxicité propre de la molécule résorbée est parfois accrue par l'apparition de spasmes réflexes ou d'œdème pulmonaire ou laryngé. L'inhalation répétée de silice ou d'amiante fait apparaître des lésions de fibrose broncho-pulmonaire et même des tumeurs des séreuses (mésothéliome).

2.2.1. Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de gaz et des vapeurs

- La concentration du toxique
- La durée d'exposition
- Sa solubilité dans l'eau et les tissus
- Le débit sanguin

2.2.2. Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de particules (Poussières, fumée, pollen, spores).

- Les caractéristiques physiques (diamètre forme)
- Anatomie de l'arbre respiratoire

2.3. La voie cutanée (Peau)

La peau est une barrière imperméable qui couvre toute la surface du corps et qui le protège, mais celle-ci peut être traversée par plusieurs toxiques à la suite d'un contact avec un liquide, un solide ou des vapeurs.

2.3.1. Facteurs influençant l'absorption cutanée

1. Facteurs physico chimiques (pureté, grosseur, solubilité de la molécule absorbée)
2. Facteurs individuels : Le degré d'hydratation de la peau, Le pH de la peau, La densité des glandes sébacées, L'intégrité surtout, de la couche superficielle de l'épiderme (stratum cornéum). Certaines substances traversent la peau même saine.
3. Il est essentiel de prendre en considération les différences de perméabilité interspèces : si les épidermes des animaux sont tous imperméables à l'eau, leur perméabilité aux substances lipophiles est variable selon les espèces.
4. Facteurs anatomiques (endroit du corps mis en contact avec le toxique).

2.4. Diffusion des toxiques

Quelle que soit la voie d'absorption, les toxiques atteignent le sang, la lymphe ou les autres fluides corporels.

Le sang représente le véhicule principal assurant le transport des toxiques et de leurs métabolites.

Les toxiques transportés surtout par le sang sont retrouvées :

- **Dans les hématies** c'est le cas des composés apolaires tels les anesthésiques généraux, le plomb, le monoxyde de carbone.
- **Dans le plasma sous diverses formes** : soit libres dans le cas de substances polaires, soit liées aux protéines (albumines et lipoprotéines), dans le cas des molécules apolaires.

La plus forte concentration du toxique est généralement retrouvée dans les organes internes fortement irrigués; de même, l'état d'équilibre entre ces organes et le sang est atteint plus rapidement.

Ainsi chez un ovin mort rapidement après l'ingestion d'une dose en toxique d'HCH, on retrouve (20ppm) dans le cerveau et dans le foie plus que dans la graisse de réserve (inférieur à 10 ppm).

La captation des toxiques par les tissus moins perfusés est plus lente, mais la rétention y est plus forte et la durée de séjour plus longue (accumulation) en raison de la faible perfusion.

C'est ainsi que des moutons qui reçoivent de petites doses de lindane tous les jours peuvent en accumuler plus de 100 ppm dans la graisse de réserve, alors que la teneur dans le foie et le cerveau reste inférieure à 10 ppm. Un amaigrissement rapide de ces animaux libère une forte quantité de lindane et les symptômes de l'intoxication aiguë peuvent apparaître.

Chapitre 3 : Cheminement d'un toxique dans l'organisme

Après sa pénétration dans l'organisme, toute substance toxique se distribue dans différents compartiments de l'organisme. Elle subit de nombreuses transformations métaboliques qui ont lieu surtout au niveau du foie mais aussi au niveau d'autres organes (rein, intestin, peau...) pour aboutir à des dérivés plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétés. La substance chimique ou ses métabolites peuvent se fixer de manière réversible ou irréversible sur les molécules cibles. Elle peut parfois être éliminée sous forme inchangée dans l'urine ou dans l'air expiré.

Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques illustrés sur la figure 2.

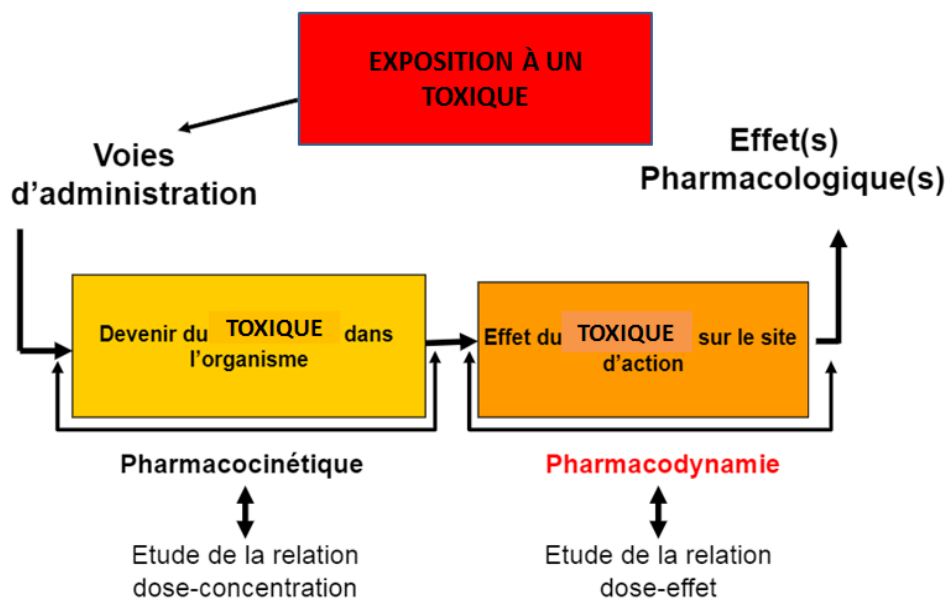


Figure 2 : Exposition à un poison

3.1. Facteurs toxicodynamiques

La toxicodynamie s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique.

Lors du contact avec toute substance étrangère, l'organisme met en jeu plusieurs mécanismes de défense pour la neutraliser l'éliminer :

- En interférant avec la fixation du toxique sur ses sites d'action ou avec ses répercussions (affinité des récepteurs, processus de réparation).
- En modifiant la réceptivité des molécules aux substances étrangères lors des affections acquises.
- Une compétition entre substances étrangères pour le même site d'action, peut aussi modifier la réponse toxique.
- La nature et l'importance des réactions d'homéostasie et de réparation peuvent aussi conditionner la réponse immédiate ou tardive.

3.2. Facteurs toxicocinétiques (ADME)

Les paramètres qui définissent la cinétique de la substance, de son absorption jusqu'à son éventuelle élimination, sont des éléments déterminants de l'apparition d'une toxicité.

La toxicocinétique est l'étude du cheminement de la substance mise en contact avec l'organisme, à partir du point d'entrée (absorption) jusqu'au site où se produiront les effets toxiques, elle correspond à une suite plus ou moins complexe de phénomènes biophysiques et physiologiques : la résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination représentés sur la figure3.

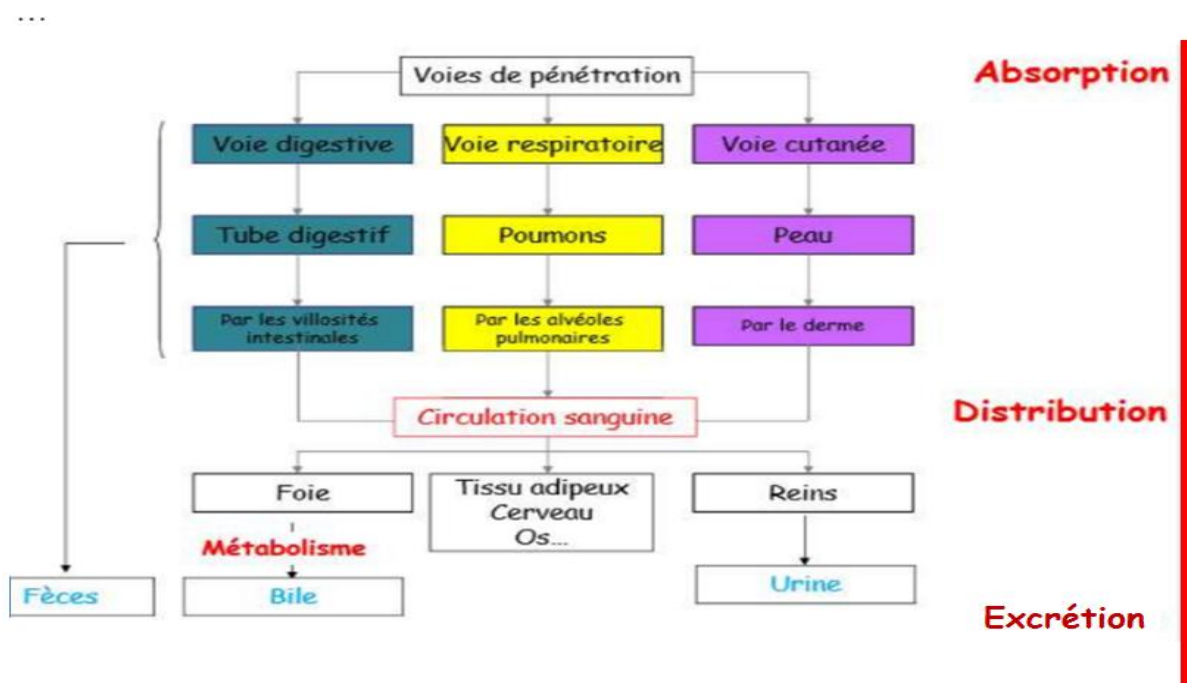


Figure 3 : Schéma général du devenir d'un toxique dans l'organisme

3.2.1. L'Absorption

C'est le processus de pénétration du toxique dans l'organisme, il s'agit d'une étape importante car tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, il ne peut causer d'action systémique.

3.2.2. La Distribution (le transport)

La distribution tissulaire est le processus selon lequel une substance absorbée (ou ses métabolites) se répartissent dans les différents organes et tissus grâce au sang, En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus. Ainsi, les pesticides organochlorés comme le DDT se concentrent dans les tissus adipeux. Ils peuvent y rester emmagasinés sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, ils peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités moindres.

Trois éléments revêtent une importance capitale dans la distribution intracellulaire des toxiques: l'eau, les lipides et les protéines, et en particulier leur teneur dans les cellules des divers tissus et organes.

Les toxiques hydrophiles sont distribués plus rapidement dans les fluides et les cellules riches en eau, alors que la distribution des toxiques lipophiles est plus rapide vers les cellules à contenu lipidique élevé (tissus gras).

L'organisme possède des barrières empêchant la pénétration de certains groupes de toxiques, surtout hydrophiles, dans des organes et des tissus:

- la barrière hémato-encéphalique (barrière cérébro-spinale), qui restreint la pénétration de molécules de poids moléculaire élevé et celle de toxiques hydrophiles dans le cerveau et le système nerveux central, cette barrière est constituée d'une couche de cellules endothéliales étroitement soudées que les toxiques lipophiles sont les seuls à pouvoir traverser.
- la barrière placentaire, qui a un effet comparable sur la pénétration des toxiques du sang maternel vers le fœtus.
- la barrière histo-hématologique dans les parois des capillaires, perméable aux molécules de petite taille et de taille intermédiaire ainsi qu'à certaines grosses molécules et aux ions.

Bien que certaines barrières membranaires soient moins perméables que d'autres, les mécanismes de diffusion obéissent, de façon générale aux mêmes règles que celles qui régissent l'absorption et dépendent en premier lieu des caractéristiques physico-chimiques du xénobiotique. Cependant, en matière de perturbation endocrinienne, le franchissement de certaines barrières telle que la barrière placentaire est à examiner avec attention car il peut conduire à une exposition du fœtus pendant une période particulièrement sensible du développement. Si l'exposition du fœtus aux œstrogènes maternels est limitée en raison de leur liaison à l'alpha fœtoprotéine, nombre de perturbateurs endocriniens sont beaucoup moins affins à cette protéine et se retrouvent de ce fait facilement dans la circulation fœtale.

3.2.3. La Biotransformation (Métabolisme)

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer. L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés **métabolites**.

Les toxiques sont transformés par des réactions métaboliques en composés plus polaires, plus hydrosolubles et donc plus facilement éliminables et moins toxiques (détoxification) mais certains métabolites intermédiaires peuvent être plus toxiques.

C'est le cas par exemple de l'Oxydation de méthanol en acide formique qui est toxique pour le nerf optique et de l'éthylène glycol en acide oxalique qui provoque des lésions rénales.

Ces bio transformations ont lieu dans divers tissus (foie, reins, muscle, intestin, poumons).

Lors de la distribution et de la rétention dans les organes et tissus, on assiste à divers processus de biotransformation. Cette biotransformation produit des métabolites plus polaires et plus hydrophiles, qui sont plus faciles à éliminer. Un taux faible de biotransformation d'un toxique lipophile provoque généralement son accumulation dans l'organisme.

Les toxiques peuvent être divisés en quatre groupes principaux selon leur affinité et leur mode prédominant de rétention et d'accumulation dans un compartiment particulier:

- Les toxiques solubles dans les fluides corporels sont distribués uniformément selon la teneur en eau des compartiments. De nombreux cations monovalents (lithium, potassium, rubidium, sodium, par exemple) et certains anions (chlore, brome, etc.) sont distribués selon ce modèle.

- Les toxiques lipophiles montrent une forte affinité pour les organes et tissus (gras, adipeux) riches en lipides.
- Les toxiques formant des particules colloïdes sont captés par les cellules spécialisées du système réticulo-endothélial des tissus et organes. Les cations tri- et quadrivalents (lanthane, césium, hafnium) sont distribués dans ce système des tissus et des organes.
- Certains toxiques ont une forte affinité pour les tissus osseux et conjonctifs (éléments ostéotrophiques, «chercheurs d'os»), y compris les toxiques cationiques divalents (aluminium, baryum, béryllium, cadmium, calcium, plomb, radium, strontium, par exemple).

3.2.4. L'excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme par différentes voies :

La voie rénale

Le sang transporte de nombreux produits vers les reins, dont plusieurs déchets provenant du métabolisme. Les reins filtrent le sang, remplissant ainsi une fonction essentielle au maintien de l'équilibre des éléments sanguins, et assurent l'élimination de nombreux produits.

La voie gastro-intestinale

Elle permet l'élimination des molécules non résorbées dans le tube digestif ainsi que celles qui sont excrétées par la salive (alcaloïdes, amphétamines, mercure), le suc gastrique (nicotine) et La bile.

La voie pulmonaire

Elle permet l'élimination des toxiques gazeux ou volatils tels les hydrocarbures volatils (halogène ou nom), les cyanures, les oxydes du carbone.

Voie mammaire

Elle permet l'élimination de substances liposolubles, tels que les insecticides organophosphorés et les carbamates, les pyréthrénoïdes, ou les métaux lourds.

L'élimination par les œufs

A surtout été étudiée pour les insecticides organochlorés. Des poules recevant une alimentation contenant 100 ppm de DDT, pondent des œufs qui en contiennent 11 à 17 ppm dans l'albumine et 230 à 460 ppm dans le jaune.

Chapitre 4 : L'effet toxique

Lors d'absorption d'un produit chimique, il se produit divers effets biologiques qui peuvent être bénéfiques (l'amélioration de la santé après l'administration d'un médicament) ou néfastes (une atteinte pulmonaire suivant l'inhalation d'un gaz corrosif).

Le fait d'inhaler, de toucher et même d'ingérer des substances chimiques n'entraîne pas nécessairement un effet toxique.

Par exemple, le dioxyde de carbone (CO₂) est un métabolite du corps humain expiré par les poumons qui se trouve également dans l'environnement. Il cause l'asphyxie s'il est présent en quantité suffisante dans un espace clos ou mal ventilé.

Paradoxalement, l'absorption d'une substance en faible quantité peut s'avérer très toxique et provoquer des lésions graves, tandis que l'absorption en grande quantité d'une autre substance peu toxique peut produire un effet bénin, l'effet toxique est ainsi lié à la notion de toxicité.

4.1. Définition de la toxicité

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse.

4.2. Définition de l'effet toxique

C'est la perturbation et le dysfonctionnement de l'équilibre des processus d'adaptations de l'organisme face à de nombreuses situations d'agression (biologique, chimique, physique).

4.3. Paramètres influençant l'effet toxique

- La dose
- La voie d'absorption
- Le type et à la gravité des lésions
- Le temps nécessaire à l'apparition d'une lésion : Un effet aigu se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours), un effet chronique ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années)
- La voie de pénétration

- L'exposition à plusieurs toxiques (addition, synergie, antagonisme)
- Les expositions antérieures à la même substance (tolérance ou sensibilisation).

4.4. Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques

L'effet toxique est le résultat d'un processus souvent complexe et il peut entraîner divers effets chez un organisme vivant résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques

Tissus et système	Effets toxiques
œil	Irritation, Corrosion
Peau	Irritation, Corrosion, Dermatose
Système digestif	Irritation, Corrosion
Système cardiovasculaire	Anomalie du rythme cardiaque
Système nerveux central	Dépression (nausées vomissement étourdissement)
Système nerveux périphérique	Neuropathie (Perte de sensation, trouble de la coordination)
Système respiratoire	Irritation, corrosion, essoufflement
Système sanguin	Carboxyhémoglobinémie
Système urinaire	Urines foncées, Sang dans les urines

4.5. Evolution d'un effet toxique

Pour qu'un effet toxique puisse se produire, il faut que l'organisme soit exposé à un toxique, que ce toxique y pénètre et que l'organisme en absorbe une quantité suffisante pour perturber son fonctionnement. L'organisme va alors résister à cette agression toxique tant qu'elle s'effectue à l'intérieur des limites de ses mécanismes de détoxification, d'homéostasie et de réparation. Au-delà, les mécanismes de compensation ne peuvent suffire à la tâche. Le système de défense ne peut alors contrer les effets toxiques et des manifestations, réversibles ou non, peuvent s'en suivre. L'évolution de la réponse de l'organisme à une agression toxique est résumée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Détérioration progressive de l'état de santé

Etapes	Toxicité	Réversibilité	Description
A	+	++++	La réponse s'effectue à l'intérieur des limites du fonctionnement normal de l'organisme
B	++	+++	Les mécanismes d'ajustement normaux sont insuffisants et l'organisme doit procéder à des corrections afin de compenser le déséquilibre biologique provoqué par l'agression. Un épuisement progressif des capacités s'installe et la situation évolue vers une rupture de l'efficacité des mécanismes de défense.
C	+++	++	L'organisme ne parvient pas à compenser le déséquilibre, car ses mécanismes de défense ne peuvent pas suffire à la tâche. Une détérioration biologique peut alors s'installer progressivement.
D	++++	+	La détérioration se traduit par l'atteinte, souvent irréversible, d'un ou de plusieurs processus biologiques touchant un ou plusieurs organes. À ce stade, le retour à la normalité est possible, mais il est peu probable. La condition biologique peut s'aggraver jusqu'à un point de non-retour, qui délimite l'évolution vers une issue fatale, conséquence de l'arrêt des fonctions vitales.

4.6. Gravité de l'effet toxique

La gravité, l'intensité et la nature des symptômes liés à une exposition à un toxique varient en fonction de plusieurs facteurs, telles que la toxicité du produit, la dose reçue, la voie d'exposition et la susceptibilité de l'organisme.

L'évaluation et le pronostic sont très variables et sont liés aux symptômes ainsi qu'à leur évolution (tableau 4).

Tableau 4 : Gravité d'un effet toxique

Degré de gravite	Effet	Exemple
Benin	Modifications biochimiques	Inhibition des cholinestases causés par l'exposition au malathion
Modéré	Augmentation du volume et du poids d'un organe	Hyperplasie du foie causée par l'exposition au chlorure de vinyle
Grave	Atteinte morphologique d'un organe	Neuropathie avec trouble de la motricité résultant de l'exposition à l'hexane
Fatal	Décès	Arrêt respiratoire causé par une intoxication grave aux cyanures

4.7. Les effets fonctionnels et lésionnels des effets toxiques

Les effets causés par un toxique peuvent se traduire en modifications fonctionnelles ou lésionnels (morphologie). Les premiers touchent l'atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe (une modification de la fréquence respiratoire au cours de l'exposition à un asphyxiant simple) sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles. Les seconds causent une lésion à un ou plusieurs tissus ou organes (ex. : fibrose pulmonaire causée par l'exposition chronique à la silice cristalline) sans que le sujet présente des signes cliniques et sont souvent irréversibles. Enfin, des altérations biochimiques peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (l'inhibition des cholinestérasés causée par les insecticides organophosphorés).

4.8. Les organes cibles

Les toxiques ne produisent pas des effets de même intensité sur tous les organes (le rein) ou les tissus (le sang). Ils s'attaquent à des organes en particulier, les organes cibles, pour des raisons qui ne sont pas toujours comprises. Une sensibilité plus grande de ces organes, une concentration plus élevée du toxique et/ou de ses métabolites pourraient expliquer cette attirance.

4.9. La réversibilité et l'irréversibilité

Certains effets toxiques sont réversibles (ils disparaissent plus ou moins rapidement après l'arrêt de l'exposition) tandis que d'autres sont irréversibles (ils persistent ou s'aggravent après l'arrêt de l'exposition).

4.10. La classification des effets toxiques

Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple

- **la durée** : aiguë, chronique
- **le type d'action** : locale, systémique
- **le mécanisme d'action** : stimulant, inhibiteur
- **la voie de pénétration** : respiratoire, cutanée, digestive
- **le tissu ou l'organe affecté** : sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique)
- **la nature de l'effet** : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérigène
- **l'utilisation** : pesticides, savons, solvants
- **l'étiquetage** : matière corrosive
- **la famille chimique** : hydrocarbures aromatiques, alcools.

4.11. Relation dose effet toxique

Un principe important en toxicologie veut que toutes les substances chimiques soient toxiques, car il existe toujours une dose pouvant causer un effet nocif.

La relation dose effet est définie comme étant l'augmentation et la diversité des effets toxiques suite à l'exposition à des doses croissantes d'individus affectés mais aussi le pourcentage d'individus affectés.

La relation entre la dose d'une substance introduite dans un organisme et la réponse qu'elle détermine se matérialisent par une courbe en S représentée sur la Figure 4.

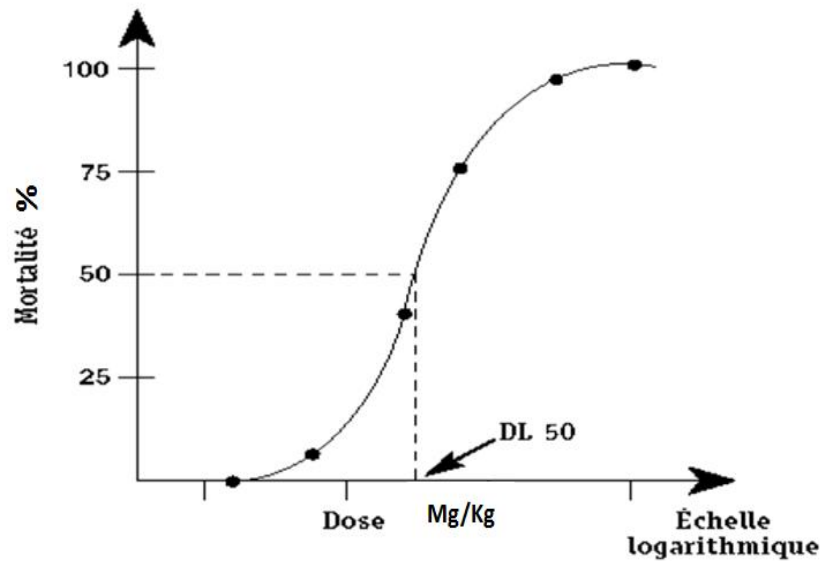


Figure 4 : Relation dose effet (Réponse =Mortalité)

4.12. La dose

La dose est la quantité d'une substance à laquelle un organisme est exposé.

4.13. Facteurs influençant l'effet toxique

4.13.1. La toxicité

Les toxiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité, certains ont une faible toxicité, même si on les absorbe en grande quantité, par exemple le sel de table, tandis que d'autres ont une forte toxicité, même si on en absorbe de faibles quantités, notamment les dioxines. On peut en partie expliquer de telles variations par les différences qui existent entre la structure chimique des substances. Ces différences peuvent affecter la capacité des substances à perturber le fonctionnement de l'organisme.

De plus, les caractéristiques physico-chimiques, par exemple la grosseur des poussières, la volatilité et la solubilité dans l'eau, interviennent également dans la réponse toxique. Ainsi, la connaissance des caractéristiques physico-chimiques des toxiques proprement dits se révèle importante pour en évaluer la toxicité.

4.13.2. L'individu

La grande variabilité qui existe entre individus fait qu'ils soient affectés différemment (relation dose réponse).

Deux principales catégories de facteurs contribuent à expliquer la nature et l'intensité des effets toxiques :

Facteurs génétiques : Des différences génétiques peuvent intervenir dans la capacité des individus à transformer des toxiques.

Facteurs physiopathologiques :

- **L'âge** : La sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les animaux jeunes et âgés.
- **Le sexe** : Il existe des différences entre les mâles et les femelles, notamment en ce qui concerne le métabolisme des toxiques.
- **L'état nutritionnel** : La toxicité peut être influencée par la masse de tissus adipeux, la déshydratation.
- **L'état de santé** : Les animaux en bonne santé sont plus résistants, car ils métabolisent et éliminent les toxiques plus facilement que ceux qui souffrent de maladies hépatiques ou rénales.
- **La gestation** : Il se produit des modifications de l'activité métabolique des toxiques au cours de la gestation.

4.13.3. L'environnement

Certains facteurs environnementaux, c'est-à-dire les éléments extérieurs à l'individu, peuvent influencer la toxicité. La lumière et la température peuvent notamment modifier les effets d'un toxique.

4.14. Les interactions toxicologiques

L'exposition simultanée ou séquentielle à plusieurs produits peut entraîner des conséquences imprévues qui peuvent différer de la somme des réponses causées par chacun des composants du mélange.

Il existe différents termes pour décrire les interactions toxicologiques : addition, synergie, potentialisation ou antagonisme.

4.14.1. Addition (additivité)

La réponse est égale à la somme des réponses des substances prises individuellement, il n'y a pas d'interaction.

4.14.2 Synergie

La réponse est supérieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.

4.14.3. Potentialisation

Elle se produit lorsqu'une substance ayant peu ou pas de toxicité augmente la réponse d'une autre substance.

4.14.4. Antagonisme

La réponse est inférieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.

Chapitre 5 : Evaluation de la toxicité

5.1. Introduction

L'étude de la toxicité concerne des domaines très variés. En effet, des médicaments aux armes chimiques en passant par les végétaux, les animaux, les produits industriels et bien d'autres.

Toute substance destinée à être mise sur marché que ce soit un médicament ou autre produit chimique doit subir des essais de trois types de toxicité pour bien évaluer sa nocivité.

5.2. Les différentes formes de toxicité

La toxicité d'une substance est sa capacité à produire des effets nocifs à un organisme vivant selon la dose, la fréquence et la durée d'exposition, temps d'apparition des signes cliniques.

On distingue cliniquement trois formes essentielles de toxicité illustrées dans le tableau 5 :

- ❖ la toxicité aiguë,
- ❖ la toxicité à court terme (subaiguë ou subchronique)
- ❖ la toxicité à long terme(ou chronique).

Tableau 5 : Les différentes formes de toxicité

Forme	Fréquence	Durée
Aigue	Unique	< 24 Heures
Subaiguë	Répétée	1<Mois
Subchronique	Répétée	De 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois

5.2.1. Définition de la toxicité aiguë

C'est une exposition de courte durée et d'absorption rapide du toxique par voie cutanée, pulmonaire ou buccale d'une dose unique ou multiples ne dépassant pas 24 heures en général les manifestations d'intoxications se développent rapidement, la mort ou la guérison surviennent sans retard.

L'évaluation de toxicité aiguë d'une substance peut être réalisée par plusieurs types d'études :

- Études expérimentales in vivo, qui utilisent des animaux
- Études in vitro, effectuées sur des cultures cellulaires ou tissulaires

- Études épidémiologiques, qui comparent plusieurs groupes d'individus
- Études théoriques par modélisation (ex : structure/activité).

5.2.2. Définition de la toxicité subaiguë

Elle correspond à l'administration répétée d'un produit, sur une période n'excédant pas 3 mois.

Elle permet d'identifier l'organe ou le système sur lequel le toxique agit préférentiellement.

5.2.3. Définition de la toxicité chronique

Une longue période de temps à des faibles concentrations d'un produit chimique, Les effets sont en fonction de la dose totale absorbée, ce qui permet de fixer des doses seuils (ou valeurs limites d'exposition).

5.3. Evaluation de la toxicité aiguë systémique

Elle représente la manifestation la plus spectaculaire de la nocivité d'un poison. Ce fait, conduit à considérer comme vénéneuse toute substance qui tue violemment, se traduit par la mort rapide de l'individu ou des populations contaminées.

5.3.1. Détermination de la dose minimale mortelle (DMM)

C'est la dose minimale de substance capable de tuer un animal par administration intraveineuse lente, la mort est appréciée par arrêt cardiaque.

Cette dose permet à l'expérimentateur de choisir les doses à utiliser pour la DL_{50} .

5.3.2. Détermination de la dose létale 50(DL50) ou de la concentration létale 50(CL50)

La dose létale $_{50}$ ou DL_{50} est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance.

Cet indicateur mesure la dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée (souvent des souris ou des rats) dans des conditions d'expérimentation précises.

Elle s'exprime en milligrammes de matière active par kilogramme de poids de l'animal.

Remarque : Plus ce chiffre est petit, plus la substance est toxique.

S'il s'agit d'une substance inhalée, on parle de concentration létale $_{50}$ (CL_{50} ou CLt_{50}) pour exprimer la concentration du toxique dans l'air inspiré et causant la mort de **50** % des animaux, la CL_{50} est exprimée en $mg \cdot min/m^3$.

Dispositif expérimental

Sélection de l'espèce animale: Généralement, c'est le rat et la souris deux espèces de rongeurs qui sont sélectionnées pour déterminer la DL_{50} pour des raisons de coût (prix de revient acceptable, besoins nutritifs réduits) et de commodité (petite taille, courte durée de gestation).quelque fois, une espèce ,autre qu'un rongeur est utilisée lorsque les schémas métaboliques chez le rat et la souris sont différents de celui de l'homme.

Voie d'administration: La substance est administrée par deux voies, une qui est celle de l'exposition humaine et l'autre qui assure une biodisponibilité totale.

Protocole expérimental

Une gamme de six doses ou plus est sélectionnée pour la détermination de la DL_{50} , les lots sont constitués de 10 animaux identiques sur les plans espèce, souche ou origine, sexe, âge, et poids.

Chaque lot d'animaux recevra une dose de la substance à tester mais la dose diffère d'un lot à un autre afin que le pourcentage de mortalité varie entre 0 et 100.

On construit ensuite la courbe donnant le pourcentage de mortalité en fonction de la dose, On déduit la DL_{50} par des moyens statistiques.

Durée d'observation : Après administration, les animaux sont mis en observation pendant 14 jours. S'il y a apparition des signes de toxicité, la durée d'observation est indéterminée.

Examens à faire: L'heure de la mort doit être notée ainsi que les symptômes, des examens macroscopiques doivent être faits sur tous les animaux morts et au moins sur quelques survivants (ceux qui présentent des signes de morbidité). L'autopsie est en mesure de fournir des informations sur l'organe cible.

Intérêt de calcul de la DL_{50}

La détermination de la DL_{50} permet de classer les produits chimiques d'après leur toxicité selon l'échelle de Hodge et Sterner représentée sur le tableau 6.

Tableau 6 : classe de toxicité : Echelle de Hodge et Sterner 1943

Classe de toxicité	Terme utilisé	Paramètre toxicologique (DL ₅₀)
1	Extrêmement toxique	$DL_{50} \leq 1\text{mg/Kg}$
2	Hautement toxique	$1\text{mg/Kg} \leq DL_{50} \leq 50\text{mg/Kg}$
3	Modérément toxique	$50\text{ mg/Kg} \leq DL_{50} \leq 500\text{mg/Kg}$
4	Légèrement toxique	$500\text{ mg/Kg} \leq DL_{50} \leq 5000\text{mg/Kg}$
5	Presque toxique	$5000\text{ mg/Kg} \leq DL_{50} \leq 15000\text{mg/Kg}$
6	Relativement inoffensif	$DL_{50} \geq 15000\text{mg/Kg}$

5.3.3. Limites de la DL₅₀

L'indice DL₅₀ sert fréquemment pour exprimer la toxicité aiguë ainsi que pour classer et comparer les toxiques. Il a cependant une valeur très limitée, car il ne concerne que la mortalité et ne donne aucune information sur les mécanismes en jeu et la nature des lésions. Il s'agit d'une appréciation grossière et préliminaire, qui peut être très influencée par plusieurs facteurs tels l'espèce animale, le sexe, l'âge, le moment de la journée.

5.3.4. Problèmes de transposition

La transposition des résultats obtenus de l'expérimentation animale à l'homme, présente des obstacles et ceci pour différentes raisons, les différences dans le système ADME entre l'homme et l'animal ; Certains effets ne peuvent être mis évidence chez l'animal par ex : Céphalées, vertiges, nausées, Insomnies, fatigue, Troubles psychiques.

5.3.5. Relation de transposition

A partir de données obtenues chez l'animal, on détermine une concentration équivalente en toxicité humaine CETH exprimée en mg/l de plasma, l'opération extrapolation reste approximative car le sujet idéal pour des études relatives à l'homme est l'homme lui-même.

5.4. Evaluation de la toxicité aiguë par voie locale

5.4.1. Test de Draize

Identification des produits irritants (test d'irritation) : application sur la peau d'un lapin ou après introduction dans le sac conjonctival de son œil des réactions caractéristiques sont recherchées : rougeur, urticaire, et formation de vésicules, nécrose, conjonctivite, production de larmes.

L'évaluation permet de classer les substances en 5 groupes selon le pouvoir irritant:

- Non irritant
- Fortement irritant
- Faiblement irritant
- Extrêmement irritant
- Modérément irritant

5.5. Les alternatives aux tests de toxicité sur animaux

5.5.1. Les études in vitro

- Essais de Cytotoxicité in Vitro
- Les tests de culture de cellules humaines : sont plus précis que les DL₅₀ chez les animaux.
- Capables de prévoir la toxicité chez les humains avec une précision de 90%.

5.5.2. Les avantages des cultures de cellules humaines pour prévoir la toxicité.

- Elles sont humaines et permettent d'éviter les différences des espèces.
- Elles peuvent être prélevées à partir d'un tissu (peau, foie) susceptibles d'être affectées par une substance particulière,
- Elles permettent au chercheur d'étudier comment une substance endommage les cellules et donc de savoir pourquoi elle est toxique
- Elles permettent également d'éviter de faire souffrir et de tuer des animaux.

5.5.3. Les alternatives aux tests d'irritabilité

- **Eytex**

Ce test est destiné à mesurer l'irritation oculaire, il utilise une protéine végétale dont le gel protéinique clair devient vitreux lorsqu'il est en contact avec une substance irritante.

- **L'épiderme humain reconstitué**

Il s'agit de plusieurs couches de peau humaine cultivées en laboratoire et que l'on peut utiliser pour les tests d'irritation cutanés.

5.6. Les études théoriques

On peut utiliser les systèmes informatiques professionnels pour prévoir la propriété irritante de nouvelles substances sur la base de ce qui est déjà connu au sujet de substances irritantes ayant une structure chimique semblable.

5.7. Les études humaines

Utilisation de volontaires humains pour tester les nouvelles formulations. C'est le test le plus fiable. On peut évaluer l'irritation chez l'humain grâce un patch. On place les substances sur des petites zones en haut du dos et on applique le patch pendant 2 jours.

5.8. Enquête épidémiologique

L'enquête comporte la comparaison entre deux groupes d'individus (cohortes) aussi semblables que possible l'exception du facteur à étudier (exposition une substance chimique) / approches statistiques pour pouvoir établir relation de cause effet. La consultation des organismes de santé peut être bénéfique.

5.9. Evaluation de la toxicité chronique

5.9.1. Etude expérimentale de la toxicité chronique

Les objectifs de cette étude sont :

Préciser la nature de la toxicité, les mécanismes d'action des substances chimiques, les organes cibles, la réversibilité, la persistance, l'apparition retardée des effets.

Déterminer la dose sans effets observés (DSE).

5.9.2. Protocoles opératoires

- Ils durent généralement de deux à trois mois (toxicité subaiguë et subchronique) jusqu'à une année (toxicité chronique).
- Ils sont effectués sur des animaux présentant des paramètres pharmacocinétiques aussi proches de ceux de l'homme (chien, rat).
- La voie d'administration est celle qui est prévue en clinique pour les médicaments ou la voie possible de pénétration dans l'organisme pour les autres substances chimiques. Plusieurs lots d'animaux (des deux sexes) sont mis en expérimentation, y compris un lot témoin (pas moins de 10 animaux / lot).
- Trois niveaux de doses sont utilisés: une dose forte (toxique), une dose faible (effet pharmacodynamique) et une dose intermédiaire, le lot témoin ne reçoit pas la substance à tester.

- Surveillance des animaux: consommation alimentaire, poids, hématologie, biochimie, analyse des urines, ophtalmologie, ECG, comportement.
- Etude pharmacocinétique (toxicocinétique) réalisés à différents stades de l'expérience
- Examens anapathologiques à la fin de l'étude

5.9.3. Evaluation des données obtenues

Si la toxicité n'est pas trop sévère, une dose sans effet (DSE) peut être établie et une dose journalière admissible (DJA) peut être extrapolée; En appliquant le plus souvent un facteur de sécurité (facteur 100 recommandé par l'OMS) qui tient compte de la différence de sensibilité entre l'homme et l'animal et des autres facteurs de variabilité inter individuels.

5.10. Autres essais de toxicité par administration

5.10.1. Tests de cancérogénicité classique in vivo

Effectués chez le rat et la souris, long et coûteux, l'interprétation reste toujours délicate malgré la multiplicité des tests mis en évidence.

5.10.2. Autres tests prédictifs

- Etude de la cancérogénicité transplacentaire
- Etude des aberrations chromosomiques dans différentes lignes cellulaires
- Etude de l'activité mutagène (toute substance mutagène est 90 % cancérigène)
- Etude de la vitesse de synthèse de l'ADN in vitro après injection d'un corps chimique
- Etude de la capacité de transformation de lignes cellulaires in vitro

5.10.3. Essais de mutagenèse

Mutagènes: phénomènes résultant des interactions entre une substance chimique et le matériel génétique des organismes

Une substance mutagène induit une mutation ou augmente sa fréquence, elle est potentiellement cancérigène.

La mutation peut être :

Chromosomique: altération morphologique des chromosomes

Génomique: modification du nombre des chromosomes du génome

Cette étude est utilisée pour le dépistage des substances mutagènes et détecter les substances cancérogènes

5.10.4. Les études d'embryo-toxicité et des effets sur la reproduction

Les études des fonctions de reproduction avec étude de la fertilité du mâle et de la femelle permettent de calculer différents index :

- Index de fertilité: % des accouplements résultant en grossesse
- Index de gestation: % de grossesses aboutissant à la mise bas
- Index de viabilité: % de Nouveau nés qui survivent au moins 4 jours
- Index de lactation: % d'animaux en vie au moment du sevrage 21 jours

5.10.5. Examens de toxicité foétale

L'étude des effets de l'embryo-toxicité sur le développement prénatal et postnatal;

L'embryo-toxicité se traduit par :

- **L'embryo-létalité:** la mort de l'embryon ou du fœtus, elle survient lorsque le produit a pu exercer sa toxicité dans les premiers stades de la multiplication de l'œuf (stade blastula).
- **La tératogénicité:** survient lorsque le produit exerce son action pendant l'organogénèse. La tératogénicité se traduit par :
 - Une anomalie: altération morphologique permanente d'un organe ou d'un tissu et qui n'affecte pas les fonctions physiologiques.
 - Une malformation congénitale non héréditaire: altération morphologique permanente qui affecte une fonction physiologique.
 - Une monstruosité: une altération morphologique permanente très grave qui affecte plusieurs fonctions physiologiques et peut induire la mort.

La tératogénicité peut aussi résulter d'une action mutagène.

5.10.6. Autres essais d'évaluation de la toxicité par administration répétée

- Essais de tolérance locale (peau, yeux)
- Recherche du pouvoir allergisant
- Recherche du pouvoir immunostimulant ou immuno-supresseur

5.10.7. Conclusion

La toxicologie expérimentale permet l'évaluation de la toxicité des molécules, la détermination de leurs modes d'actions (fonction, organe, cellules, molécules ADN, enzymes) et leurs toxicocinétiques à différents niveaux de l'organisme, ainsi un traitement approprié de l'intoxication (toxico clinique) sera mis en place.

Malgré les progrès de la toxicologie expérimentale et la mise en œuvre d'examens de plus en plus nombreux incorporés dans le protocole des essais à long terme, des études supplémentaires sont encore nécessaires pour connaître la nature de la toxicité et les mécanismes d'action des toxiques.

Chapitre 6 : Les intoxications des ruminants

Les intoxications des ruminants ne sont pas très courantes mais il ne faut pas les oublier, surtout en période de sécheresse.

En effet, les animaux ont tendance à manger n'importe quoi quand la bonne herbe vient à manquer. Il est alors possible que des bêtes s'intoxiquent en ingérant des plantes ou en ingérant toute autre substance nocive.

6.1. Définition

Une intoxication est une « introduction ou accumulation spontanée d'une substance toxique, d'un poison dans l'organisme ».

6.2. Classification des intoxications

6.2.1. Les pesticides

Herbicides, insecticides, acaricides, raticides et souricides.

6.2.2. Les polluants

Polluants industriels, hydrocarbures, caustiques, détergents, métaux, engrais.

6.2.3. Les médicaments

Les médicaments destinés aux humains mais aussi aux animaux.

6.2.4. Les plantes

If, laurier-cerise, thuyas, fougère aigle, mercuriale, laurier, cerise, datura.

6.2.5. Les animaux toxiques

Crapauds, venins des reptiles, chenilles processionnaires.

6.2.6. Les aliments

Altérés, ne convenant pas aux animaux (pain rassis).

6.2.7. Les agents physiques

Brûlures, corps étrangers.

6.2.8. Les autres causes

Qui regroupent tout ce qui ne peut pas être mis dans les sept premières catégories.

Selon les catégories d'animaux, les intoxications les plus courantes diffèrent. Pour les animaux de rente, les plus rencontrées sont les plantes, les pesticides et les polluants. Les autres sont très rares.

6.3. Importance des intoxications

Globalement, les animaux les plus touchés par des intoxications sont les carnivores domestiques puis loin derrière, nous trouvons les bovins et les petits ruminants.

6.4. Les intoxications des ruminants

Trois catégories d'intoxications sont rencontrées. Par ordre d'importance, ce sont :

- ❖ Les pesticides
- ❖ Les polluants
- ❖ Les plantes

Les aliments rassis ou mal conservés (humidité, champignons, moisissures)

6.4.1. Les pesticides

- Les herbicides sont généralement présentés sous une forme concentrée : en poudre, granulés ou sous forme liquide. Ils existent huit familles d'herbicides plus ou moins dangereuses.
- Les fongicides répartis en deux familles sont peu dangereux pour les bovins.
- Les insecticides et acaricides séparés en trois familles sont également présentés sous différentes formes. On retrouve la famille des pyréthriinoïdes qui est très utilisée dans le monde agricole.
- Les destructeurs de nuisibles comme les anti-limaces, les raticides, les souricides sont peu toxiques pour les ruminants, ce sont surtout les jeunes animaux qui y sont sensibles.
- Les ruminants s'intoxiquent avec des pesticides le plus souvent de façon accidentelle ou alors de façon volontaire et, dans ce cas, on parle de malveillance.
- Les cas d'intoxication par des herbicides et des fongicides sont rares si les produits sont utilisés en respectant les indications du fabricant.

L'intoxication dues aux herbicides et aux fongicides peut se produire quand :

- Les animaux pâturent une prairie récemment traitée.
- Le lessivage d'une pâture traitée en amont contamine une pâture située en aval.
- L'animal ingère des substances stockées.
- L'éleveur confond le pesticide avec un médicament ou un aliment.

Les intoxications dues à des insecticides ou acaricides se produisent quand :

- L'animal a accès aux semences traitées ou au lieu de stockage des produits ou si l'éleveur confond l'aliment avec des semences traitées,
- L'animal est traité par un produit phytosanitaire et non par un antiparasitaire,
- L'animal reste dans des bâtiments durant la désinsectisation de ces derniers.

6.4.2. Les polluants

- Les principaux polluants rencontrés dans les intoxications chez les ruminants sont les métaux plomb (bovins) et cuivre (Ovins) généralement.
- Les bovins vont ingérer des éléments de batteries usagées ou des plombs de chasse (rare).
- Il ne faut pas oublier les anciennes peintures qui contiennent du plomb. Les animaux se contaminent alors en léchant les murs.
- Il se peut aussi que les végétaux et les sols se contaminent par retombée atmosphérique près des complexes industriels qui travaillent des minerais de plomb.

Elles sont généralement de type aigu et reposent sur une ingestion massive de cuivre :

- Surdosage thérapeutique
 - Ingestion de solution de pédiluve faite à partir de sulfate de cuivre
 - Pâture de prairie riche en cuivre
 - Les rations pauvres en molybdène favorisent l'absorption et le stockage de cuivre par l'organisme.
- Les intoxications au mercure sont rares car il n'est plus utilisé.
 - Les caprins sont peu sensibles aux intoxications aux métaux.

6.4.3. Les plantes

Certaines plantes sont toxiques, on compte plus de 240 plantes impliquées dans des intoxications chez les ruminants.

Ces intoxications ont souvent une incidence économique relativement grave car elles touchent généralement plusieurs animaux, voire la totalité d'un troupeau.

On peut les classer selon le tableau clinique qu'elles provoquent comme présenté sur le tableau 7.

Tableau 7 : Classification des plantes toxiques selon les manifestations cliniques

Signes	Plantes
Signes généraux	
Anémie	Chou
Photosensibilisation primaire	Millepertuis, Sarrasin, Séneçon
Photosensibilisation secondaire	Légumineuses jeunes en excès
Signes nerveux	
Excitation dominante	Oenanthesafranée , Redoul , Ciguë aquatique , Colza , Rhododendron , Séneçon , Plantes méthémoglobinisantes
Dépression dominante	Grande ciguë, If, Aconit, fruits murs (pommes, poires, marc de raisin)
Signes digestifs	
Diarrhée	Arum , Buis , Chêne (glands) , Digitale , Renoncules , Rhododendron , Ricin (Tourteau)
Constipation	Chêne (Glands), Séneçon
Météorisation spumeuse	Légumineuses jeunes
Signes urinaires	
Hémoglobinurie	Chou
Hématurie	Amarante, Chêne (Glands)
Néphrite - néphrose	Amarante, Chêne (Glands)
Signes pulmonaires	
Dyspnée	Plantes méthémoglobinisantes

En général, les animaux vont ingérer volontairement les plantes toxiques durant la période estivale lorsqu'ils sont au pré. En effet la dessiccation progressive de la plante fait disparaître son amertume, le principe toxique étant encore intacte une intoxication peut donc survenir.

Quelques plantes incriminées dans les intoxications sont illustrées sur la figure 6



Gland (Chêne pédonculé)
(*Quercus robur*)



aconit (*Aconitum napellus*)



Morelle noire
(*Solanum nigrum*)



Coquelicot (*Papaver rhoeas*)



Séneçon
(*Senecio jacobinae* DC)



If (*Taxus baccata*)

Figure 5 : Plantes toxiques pour les ruminants

Les intoxications les plus courantes sont observées :

- En période de disette, lorsqu'il n'y a plus d'herbe dans les prés
- Après la taille de la haie en laissant les déchets sur le bord du pré
- Certaines plantes ne sont pas consommées par les animaux tant qu'elles sont sur pied car elles sont amères. Par contre, une fois coupées, elles perdent leur goût et deviennent alors appétantes pour les animaux
- Après un déplacement de clôture. Les animaux ont alors accès à de nouveaux végétaux
- Attirance anormale pour une plante toxique.
- L'intoxication peut être liée au fourrage distribué. C'est le cas avec l'ensilage : Ce type d'intoxication est rare.

6.4.4. Les aliments altérés

C'est principalement des aliments non destinés à l'alimentation du bétail, On retrouve en premier lieu des aliments de récupération : le pain rassis provenant des ménages, cantines et restaurants.

L'éleveur, devant le coût de l'aliment bétail a recours au pain rassis pour diminuer ses charges d'élevage.

Cet aliment s'avère dangereux suite au risque de contamination élevé par les champignons et les moisissures (mauvaise condition de récupération et conservation) pouvant ainsi causer des intoxications et des indigestions fréquentes dans ces élevages qui compte sur ce mode d'alimentation économique.

6.5. Les symptômes

Les symptômes d'une intoxication ne sont pas spécifiques d'où la difficulté de diagnostic.

Les symptômes que l'on rencontre sont essentiellement nerveux, digestifs et respiratoires, l'animal maigrit, perd l'appétit. Il peut présenter des troubles nerveux, des problèmes rénaux, des troubles digestifs, une atteinte de son état général, selon le type d'intoxication, les symptômes peuvent être très différents.

L'issue est fatale dans un tiers des cas : L'animal meurt ou doit être euthanasié.

Les intoxications végétales ont une incidence économiquement importante à cause d'une éventuelle mortalité des animaux, d'une chute de production zootechnique ou d'une

convalescence (parfois longue) de l'animal malade. L'empoisonnement par une plante toxique devra être suspecté chaque fois qu'il y a apparition soudaine de maladie sans cause visible ou si, dans un troupeau, un certain nombre d'animaux montrent des signes de désordre aigu dans le système nerveux central ou le tractus digestif sans fièvre mais avec prostration, des tentatives répétées d'évacuer les fécès ainsi qu'une perte rapide de poids.

6.6. Les analyses

Lors d'une suspicion d'intoxication, les principales analyses possibles sont :

- Le dosage de toxique sur sang quand l'animal est vivant et sur le foie ou rein quand l'animal est mort
- Le dosage du plomb dans les poils de la base de la queue ou du chignon lors d'une suspicion d'intoxication au plomb
- Si plusieurs animaux sont atteints, il est indispensable de chercher la cause des mortalités ou signes cliniques.

6.7. Les traitements

Avant tout traitement médical, il est impératif d'éliminer la source de l'intoxication soit en l'enlevant physiquement (cas de batteries sur les bords de pré), soit en changeant les animaux d'environnement (cas de peinture au plomb).

La mise en place de traitement est possible, en général, il se compose de deux phases :

- Le traitement général qui vise à limiter l'absorption du toxique, limiter les symptômes digestifs, nerveux, respiratoires.
- Le traitement plus spécifique dirigé contre le toxique : c'est utiliser **un antidote** quand il existe et faciliter l'élimination du toxique par l'organisme.

6.8. La prévention

Elle repose sur la **vigilance de l'éleveur**. Il doit notamment faire attention :

- Au stockage des produits phytosanitaires, aux souricides, aux raticides
- suivre des mesures de pâturage prophylactique consistant à lâcher le bétail dans l'ordre suivant : caprins et ovins d'abord (à cause de leur résistance aux métabolites toxiques et leur aptitude à consommer les plantes potentiellement dangereuses) et bovins par la suite (car moins aptes à détoxifier les métabolites secondaires), et à alterner 3 à 6 jours

en pâturage et 1 jour hors pâturage. Ce protocole est pratiqué avec succès dans certains pays méditerranéens

- Aux plantes rencontrées dans les prés et fossés. Lors de période de sécheresse, il est important d'entretenir les prairies en coupant les plantes non ingérées comme les fougères.
 - Aux traitements mis en œuvre sur les pâtures
 - Aux tailles des haies mitoyennes de ses pâtures
- Souvent, l'intoxication est à l'origine d'une erreur humaine ou tout au moins d'une faute d'inattention.

Les intoxications des ruminants bien que rares, peuvent être à l'origine de pertes importantes. En général, elles sont dues à une erreur humaine. Les éleveurs doivent rester vigilants surtout en période de sécheresse car les animaux ont tendance à manger des plantes toxiques.

Chapitre 7 : Les intoxications chez les animaux de compagnie

Dans l'environnement des animaux de compagnie il existe de multiples produits et substances potentiellement toxiques dont les principales sont causées par :

7.1. Les insecticides

Le premier groupe de substances toxiques sont des insecticides généraux, ce sont les organophosphorés et les organochlorés.

7.1.1. Circonstances de contamination

Les intoxications surviennent lorsqu'on arrose la pelouse pour se débarrasser des insectes nuisibles.

Il est recommandé d'attendre 24 heures avant d'aller sur le terrain arrosé aux

Pesticides, pour les petits animaux il est recommandé d'attendre 48 heures au minimum.

Le mauvais usage de shampooining et l'usage d'une trop grande quantité de produits antipuces sur l'animal peuvent également être une cause d'empoisonnement.

L'animal peut absorber les produits toxiques par ingestion, par la peau, par les coussinets ou encore en se léchant le pelage.

7.1.2. Principaux symptômes des intoxications aiguës

Les intoxications peuvent revêtir des formes très variées le plus souvent évoluant sous une forme aigue et l'apparition brutale de symptômes chez un animal auparavant bien portant est l'un des éléments qui doit faire penser à une intoxication car le tableau clinique n'est pas caractéristique la plupart des intoxications se manifestent par l'association de troubles digestifs (vomissement, salivation) et nerveux (ataxie, tremblement) pouvant évoquer des étiologies variées.

7.1.3. Traitement

- Les soins d'urgence à prodiguer lors d'ingestion de produits à base d'organophosphorés (si moins de 4 heures après l'événement) est de faire vomir l'animal.
- On ne doit jamais faire vomir l'animal en cas d'ingestion de produits à base d'organochlorés, les dommages causés par les produits ne seraient alors que plus grands.
- Administrer d'abord du charbon activé; celui-ci absorbera les pesticides ingérés. Si les produits toxiques sont sur le pelage ou la peau de l'animal, on doit alors laver l'animal à grande eau et au savon doux, on peut même aller jusqu'à raser l'animal.

7.1.4. Prévention

Les produits d'usage domestique potentiellement dangereux devraient toujours être placés hors d'atteinte des animaux, idéalement dans une armoire sous clé. Lorsqu'il y a arrosage de la pelouse, refuser l'accès aux animaux pour une période d'au moins 48 heures.

7.2. Rodenticides

7.2.1. Mode d'action

La majorité des raticides sont à base d'anticoagulants. Ces substances augmentent le risque de saignement par leur action sur la vitamine K. Celle-ci assure la transformation des précurseurs des facteurs de coagulation II, VII, IX et X en leur forme active. Les raticides anticoagulants diminuent la quantité de vitamine K active disponible, entraînant une pénurie de facteurs de coagulation. Une perturbation de la coagulation ne sera perceptible que lorsque la concentration d'un des facteurs aura diminué de 70%. Le facteur VII a la plus courte demi-vie qui est de 5 heures. Un trouble de la coagulation ne pourra être mesuré qu'après 15 à 24 heures, quant aux effets cliniques, ils mettront deux à trois jours à se manifester.

7.2.2. Symptômes

Après ingestion, il peut y avoir des vomissements spontanés, les premiers, et parfois les seuls, symptômes chez les chiens sont:

- Léthargie
- Dyspnée
- Difficulté à se mouvoir (hémarthrose)

Les intoxications peuvent être:

- **Légères:**

Pas de symptômes apparents

Tests de la coagulation perturbés

- **Modérées:**

Hématomes

Hématurie

Sang dans les selles

Saignement prolongé des petites plaies

Saignement des gencives

- **Sévères:**

Hématome rétro péritonéal

Hémorragies digestives sévères

Hémorragies intra crâniennes avec ataxie, coma et convulsions

Hémorragies internes massives avec choc

D'autres symptômes (hypotension, tachycardie) sont la conséquence des pertes sanguines.

7.2.3. Conduite à tenir

Cela dépend de la quantité de produit ingéré et s'il s'agit d'une ingestion unique ou répétée.

Souvent, il est impossible de déterminer la quantité avalée par le chien. De plus, des ingestions dans les jours ou les semaines qui précèdent sont fréquentes et passent souvent inaperçues.

Il existe deux situations:

- **Prise unique d'une petite quantité** (léché, avalé quelques grains, une petite bouchée) d'un produit dont la concentration indiquée sur l'emballage est de 0,005% aucune mesure n'est nécessaire.
- **Dans tous les autres cas:**
 - Pour une ingestion récente (< 1 heure), il faut faire vomir le chien et lui administrer ensuite du charbon activé.
 - Prévoir une analyse de sang (PT Quick):
 - 24 à 48 heures après l'ingestion.
 - 72 à 96 heures après l'ingestion.
 - Lorsque le PT Quick est anormal, la vitamine K₁ sera donnée.

Les principaux signes cliniques se dévoilent dans les trois à cinq jours suivant l'exposition au produit. L'animal éprouve de la difficulté à respirer, il est léthargique, il ne mange plus, des hémorragies peuvent se déclarer, on retrouve du sang dans ses selles ou dans son urine. Faire une prise de sang pour vérifier les facteurs de coagulation, ce qui confirmera la cause de l'intoxication et les traitements qui s'ensuivront. Si l'ingestion remonte à moins de 12 heures, on provoquera le vomissement de l'animal, sinon, on donnera à l'animal du charbon activé. Selon la gravité du cas, une transfusion sanguine s'avérera nécessaire.

Prescrire aussi un traitement d'urgence à la vitamine K.

7.3. Antigel

Les intoxications à l'éthylène glycol apparaissent essentiellement en hiver et parfois début du printemps, l'usage étant lié à l'apparition du froid.

Le liquide préstone, ou antigel, est un autre produit avec lequel les animaux s'intoxiquent souvent. Ils aiment son odeur et son goût sucré. C'est un produit extrêmement dangereux, un chat n'a besoin que de **16 ml** pour sérieusement s'intoxiquer, alors que le chien n'a besoin que d'ingérer **5ml** par kg.

7.3.1. Symptômes

On reconnaît cette intoxication par les signes suivants: vomissements, abattement, ataxie (démarche de la personne saoule), très grande consommation d'eau et très grande quantité d'urine. L'état de l'animal peut même aller des convulsions au coma et ce, jusqu'à la mort.

7.3.2. Conduite à tenir

On cherche à prévenir dès que possible les effets secondaires liés aux produits de transformation de l'éthylène glycol. Idéalement le traitement doit intervenir avant 5 heures chez le chien et avant 3 heures chez le chat.

Dès la 1^{ère} heure, faire vomir l'animal et parfois procéder au lavage gastrique, perfuser l'animal pour soutenir l'organisme et corriger l'acidité sanguine et les déséquilibres en électrolytes et réchauffer l'animal en cas d'hypothermie.

Le traitement d'urgence sera le charbon activé (peu d'intérêt car passage trop rapide du poison dans le sang), une fluidothérapie et l'administration rapide de l'antidote (l'éthanol ou 4-Méthylpyrazole) pour contrer les effets de l'éthylène glycol.

7.4. Détergents domestiques

Les détergents d'usage domestique sont aussi une importante source d'empoisonnement pour les animaux, le chat est très attiré par les produits parfumés de même que le furet qui semble être attiré par les produits de nettoyage du sol.

La **toxicité** des détergents est liée à leurs propriétés **irritantes** et **moussantes**.

7.4.1. Symptômes

Lorsqu'un animal ingère un des produits de cette catégorie, il sera victime de nausées, de vomissements, de diarrhée, de dépression. Il peut également tomber dans le coma, et son état peut dégénérer jusqu'à la mort. De plus, une grande proportion des produits domestiques sont corrosifs, ils créent d'importantes brûlures chimiques aux tissus et aux organes qui entrent en leur contact.

En cas de contact avec les yeux, les détergents provoquent douleur et larmoiement. Il peut apparaître une conjonctivite et parfois même un ulcère de la cornée.

7.4.2. Conduite à tenir

Rincer les yeux abondamment et longtemps, de préférence avec du sérum physiologique, lors de contamination oculaire.

En cas de contact, les détergents ne présentent pas de toxicité particulière sur une peau saine. Ils ont un léger pouvoir irritant et il est donc conseillé de bien rincer l'animal.

En cas d'ingestion de détergents le danger est le passage de mousse dans les voies respiratoires. Il survient alors une toux et des difficultés à respirer. C'est pourquoi, lors

d'ingestion de détergent, il ne faut pas faire boire l'animal, ni le faire vomir, car il y a un risque d'inhalation d'une petite quantité du produit.

Administrer le charbon activé, prescrire des antidouleurs et les traitements de support appropriés.

7.5. Aliments

Plusieurs de nos aliments sont toxiques pour les animaux. Il en est ainsi pour l'oignon, l'ail, poireau, les raisins, le chocolat, le thé et le café.

7.5.1. Oignon et ail

Leur toxicité chez les animaux d'élevage ou de compagnie est connue depuis bien longtemps et est due à la présence de di-, tri- ou poly-sulfures d'alkyle, responsables notamment de l'odeur et du goût caractéristique de l'oignon ou de l'ail, mais également à l'origine de divers effets pharmacologiques. Lors de l'ingestion de ces plantes, la mastication transforme ces composés organosulfurés en un mélange de composés soufrés entraînant une hémolyse oxydative chez l'animal. La cuisson, la lyophilisation ou toute autre forme de transformation de ces aliments ne permet pas d'éliminer ni même d'atténuer leur toxicité.

Environ 5g /Kg d'oignon chez le chat et 15 à 40g/Kg chez le chien suffirait à engendrer d'importantes modifications hématologiques.

L'ail est plus toxique que l'oignon et une atteinte du système cardiovasculaire (hypotension, bradycardie) est observable après l'ingestion de 15 mg/kg d'ail en poudre chez le chien.

Symptômes

Rapidement après une intoxication le chien présente classiquement les symptômes suivants : prostration, vomissements, douleurs abdominales, anorexie et plus rarement, diarrhée. Les urines et les selles ont alors généralement une odeur d'oignon assez marquée.

Dans les jours qui suivent, on peut constater l'apparition d'autres signes cliniques secondaires à l'installation d'une anémie hémolytique : muqueuses pâles, ictériques ou cyanosées, faiblesse, tachypnée, tachycardie.

Dans certains cas, l'hypoxie associée à une vasoconstriction et à une stimulation du système nerveux sympathique sont responsables d'une hypertension artérielle chez les animaux intoxiqués.

Conduite à tenir

L'administration d'une dose de charbon végétal activé avec du sorbitol est recommandée.

Un traitement symptomatique doit être mis en place jusqu'à résolution des symptômes, celui-ci peut consister en un monitoring des paramètres cardiovasculaires et pulmonaires avec fluidothérapie et oxygénothérapie, l'administration de traitements symptomatiques digestifs. Le suivi des paramètres hématologiques et biochimiques est essentiel, vitamine C ou bleu de méthylène pour corriger la méthémoglobinémie, apport en fer pour stimuler la production d'érythrocytes et dans les cas d'anémie les plus sévères, une transfusion sanguine peut être nécessaire pour donner à l'organisme du patient le temps de régénérer sa lignée rouge et lors d'intoxications sévères avec prise en charge tardive, l'issue peut parfois être fatale chez le chien ou le chat.

Attention : le bleu de méthylène est contre indiqué chez le chat.

7.5.2. La pomme de terre

Communément appelée *Solanum tuberosum* L., la pomme de terre appartient à la famille des *Solanaceae*. Les carnivores domestiques s'intoxiquent avec les parties aériennes ou les tubercules retrouvés très fréquemment dans nos cuisines. Leur toxicité est due aux alcaloïdes contenus dans leurs organes, la solanine. Les tubercules n'en contiennent que très peu ce qui est rassurant en cas d'absorption par l'animal. La toxicité est moindre. La pomme de terre crue est plus toxique que la cuite car elle renferme de l'amidon qui est indigeste chez les petits animaux. Ce dernier est responsable de graves troubles digestifs. Cependant, les alcaloïdes sont beaucoup plus concentrés dans la peau de la pomme de terre. Il faut veiller à ce que les animaux ne jouent avec les épluchures et de ce fait s'intoxiquent. De plus, la teneur en solanine est beaucoup plus importante dans les pommes de terre verdies ou germées.

Symptômes

Dans les douze heures suivant l'ingestion des symptômes nerveux apparaissent, et provoquent une dépression du système nerveux central. L'animal est abattu et somnolent. On observe des tremblements, une paralysie et une mydriase.

Conduite à tenir

En cas d'intoxication de l'animal, le traitement est éliminatoire et symptomatique : charbon activé, anti-émétiques, réhydratation de l'animal. Il faut lutter contre la dépression du système nerveux si elle est présente par des neuroleptiques ou des tranquillisants. Le pronostic est généralement favorable s'il n'y a que des troubles digestifs. Malheureusement, en cas de forme neurologique, le pronostic est nettement moins encourageant.

7.5.3. Le raisin et les raisins secs

La molécule toxique contenue dans le raisin et responsable de la symptomatologie observée lors d'intoxication chez le chien n'a pu être identifiée.

La présence en quantité potentiellement importante de néphrotoxines, de tanins, de pesticides, de métaux lourds, de glucose le tout pouvant entraîner un choc hypovolémique et/ou une ischémie rénale, sont des causes potentielles de l'insuffisance rénale qui s'installe. De plus, le chien possède des capacités à métaboliser ces composants qui sont bien moindres que chez l'homme ou chez d'autres omnivores.

Symptômes

Dans les premières 24h suivant l'ingestion de raisin, des troubles digestifs se déclarent chez presque 100% des chiens. On peut alors constater, par fréquence d'apparition, des vomissements (quelques heures seulement après l'intoxication), de l'anorexie, de la léthargie, de la diarrhée et des douleurs abdominales du raisin partiellement digéré peut alors être retrouvé dans les vomissures ou les selles.

Conduite à tenir

Le lien entre quantité ingérée et effets sur l'organisme chez le chien n'étant pas établi, il est vivement conseillé de prendre en charge toute intoxication au raisin, même supposée. Comme pour la majorité des toxiques existants, aucun antidote n'est disponible.

La première phase de la prise en charge est éliminatoire. En l'absence de contre-indication, un vomitif doit être administré à l'animal. L'absorption du raisin étant relativement lente, cette étape est bénéfique jusqu'à 6h post-ingestion. Si la consommation de raisin est avérée et récente et si les vomissements provoqués restent infructueux, un lavage gastrique peut parfois être envisagé. Lorsque les vomissements sont contrôlés, une dose de charbon végétal activé avec du sorbitol doit être administré. L'animal doit ensuite, et dès que possible, être placé

sous fluidothérapie pour une durée minimale de deux à trois jours. En parallèle, les paramètres sanguins doivent être régulièrement contrôlés pendant au minimum 72 heures, notamment ceux concernant le fonctionnement rénal. La pression artérielle ainsi que la diurèse doivent être précisément et fréquemment évaluées afin de prévenir tout risque de surcharge volumique.

7.6. Médicaments

Certains médicaments peuvent aussi être très dangereux pour les animaux de compagnie notamment l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ainsi des doses aussi faibles que 50mg par kg, représente un très grand risque pour la santé de l'animal.

Symptômes

Les principaux symptômes sont: vomissements et nausée, douleurs abdominales, léthargie, ataxie, stupeur et désordres rénaux. Il faut tenir compte des signes cliniques et des tests sanguins pour poser son diagnostic.

L'autopsie d'un animal ayant ingéré ces substances révélera un système gastro-intestinal congestionné et hémorragique, des lésions rénales et des ulcères. On peut aussi détecter ce genre d'intoxication par des tests d'urine.

Traitement

Il est important de faire vomir l'animal si l'ingestion s'est produite moins de 12 heures auparavant. On donnera aussi du charbon activé, l'antidote, en plus des traditionnels traitements de support.

7.7. Plantes

Certaines parties des plantes d'intérieur sont toxiques pour les animaux, (feuilles, tiges, racines et fleurs).

En cas d'ingestion de plante toxique, plusieurs facteurs seront à considérer lors du traitement de l'animal : la quantité ingérée, le temps écoulé depuis l'ingestion, la taille de l'animal.

Voici une brève liste de plantes communes qui sont potentiellement toxiques pour les animaux de compagnie illustrée sur la figure 6.

L'Aloès : lorsque sa feuille est brisée, il en suinte un liquide nommé latex qui provoque des problèmes de reins lorsqu'il est avalé.

Les bulbes d'Amaryllis : provoquent des vomissements et des diarrhées.

Les fruits, les feuilles et la sève du *Cestrum* : provoquent de la difficulté à respirer, une hausse du rythme cardiaque et une hausse de la pression artérielle.

L'ingestion de graines de *Croton* produit une diarrhée qui peut mener à la mort si l'animal n'est pas traité.

Le Dieffenbachia : entraîne une douleur immédiate dans la bouche, il peut aussi y avoir un œdème de la gorge limitant la capacité de l'animal à respirer librement.

Poinsettia : est aussi une plante toxique, l'ingestion de ses feuilles, de ses tiges et de sa sève peut causer une grave irritation de l'oropharynx, des diarrhées et des vomissements.

Le Lys : est toxique pour les chats, il arrête la production d'urine dans les 48 heures suivant l'ingestion.

La jonquille provoque d'intenses douleurs gastriques ainsi que la diarrhée et des vomissements. Finalement, le Rhododendron est une plante toxique qui cause vomissements, faiblesses, bradycardie, coma et, dans les cas graves la mort.

Les cas d'ingestion de plantes toxiques doivent être pris en charge très rapidement. Chacun des cas d'intoxication demande de réagir le plus rapidement possible. Plus vite les traitements seront administrés, plus de chance l'animal aura de s'en sortir.



Aloevera (*aloès*)



Lys (*Lilium*)



Dieffenbachia (*Dieffenbachiee*)



Les bulbes
d' Amaryllis (*Amaryllis*)



Les fleurs d' Amaryllis
(*Amaryllis*)



poinsettia (
L' Euphorbiapulcherima)



Cestrum (*Cestrum*)



Cestrum (*Cestrum*)



Narcisse jonquille
(*Narcissusjonquilla* L)

Figure 6 : Plantes toxiques pour les carnivores

Chapitre 8 : Conduite à tenir devant une intoxication

8.1. Généralités

Dans de nombreuses intoxications aucun traitement antidotique ne peut être mis en œuvre cependant diverses interventions réalisées rapidement permettent d'améliorer l'état de l'animal et de le sauver.

La conduite générale à tenir devant une intoxication comprend principalement quatre étapes :

➤ **Première étape : Faire face à l'urgence**

En présence de signes cliniques graves aigus ou suraigus prendre des décisions thérapeutiques rapide pour protéger les fonctions vitales de l'organisme même si le diagnostic de l'intoxication est incertain.

➤ **Deuxième étape : Examen clinique et nécropsique**

Le diagnostic clinique et nécropsique des intoxications est souvent difficile à mettre en évidence car les symptômes et les lésions sont frustrés rarement spécifiques voire même atypiques.

➤ **Troisième étape : épidémiologique :**

Elle permet de suspecter la source toxique.

➤ **Quatrième étape : Prélèvement :**

Pour confirmer la suspicion d'intoxication.

8.2. Traitement symptomatique

Lors d'intoxication, il est indispensable d'instaurer le plus rapidement possible un traitement car la vie de l'animal en dépend le plus souvent.

Il est important de mettre en œuvre un traitement non spécifique qui comprend :

- ❖ Un traitement symptomatique destiné à combattre les signes cliniques observés chez l'animal.
- ❖ Un traitement éliminatoire destiné à favoriser l'élimination du toxique résorbé par l'organisme et à limiter toute résorption supplémentaire du toxique non résorbé qui n'a pas encore atteint la circulation sanguine.

8.3. Traitement symptomatique à court terme ou d'urgence :

Le traitement symptomatique à court terme est un traitement d'urgence destiné à préserver les fonctions vitales de l'organisme.

Il doit viser à :

8.3.1. La suppression des convulsions

Les convulsions sont des manifestations de souffrance cérébrale se traduisant par des contractions violentes, involontaires saccadées des muscles. La première priorité consiste à supprimer les convulsions, lorsqu'elles existent, car elles sont sources de perturbations homéostatiques graves comme l'acidose, l'hypoxie, l'hypoglycémie et l'œdème cérébral. Les molécules utilisables doivent être douées de propriétés myorelaxantes (ce qui interdit l'utilisation des phénothiazines, qui peuvent abaisser le seuil de déclenchement des convulsions et des anesthésiques dissociatifs, comme la kétamine, qui sont fréquemment à l'origine d'une hypertonie musculaire).

Chez les carnivores domestiques :

Le diazépam est le médicament anticonvulsivant de choix. Son activité anti-convulsivante est extrêmement puissante, son passage dans le liquide céphalorachidien (LCR) est très rapide, la moitié de la concentration à l'équilibre dans le LCR est atteinte en 3 à 4 minutes en moyenne, des effets secondaires dangereux sont pratiquement inexistantes et sa demi-vie est très courte, de l'ordre de quelques minutes, ce qui facilite son utilisation à la demande et réduit les risques de toxicité cumulative.

Les barbituriques, notamment le pentobarbital, le phénobarbital ou le thiopental, peuvent également être utilisés pour des convulsions ne rétrocedant pas à l'administration du diazépam ou pour prolonger la thérapie anti convulsivante.

Le pentobarbital est utilisé à la dose maximale de 5 à 10 mg par la voie intraveineuse stricte.

•**Le phénobarbital** est utilisé à la dose maximale de 3 à 5 mg/kg par les voies intraveineuse ou intra musculaire.

•**Le thiopental** est utilisé à la dose 10 à 15 mg /kg chez le chien et 20 à 22 mg/kg chez le chat par la voie intraveineuse lente. La xylazine et la médétomidine peuvent également être utilisées du fait de leurs effets sédatifs et myorelaxant. Il faut se méfier des éventuels effets secondaires (vomissement, bradycardie) de ces 2 molécules.

•La **Xylazine** peut être employée chez le chat à la posologie de 0,15 ml/kg par la voie intraveineuse ou intramusculaire.

•La **médétomidine** peut être utilisée à la posologie 10 à 80 µg/kg chez le chien par la voie intraveineuse ou intramusculaire et de 80 à 150 µg/kg chez le chat par la voie intraveineuse, intramusculaire et sous cutanée.

Le **diazépam** est généralement administré à raison de 1 à 2 mg/kg par les voie intraveineuse ou intra-rectale, toutes les 10 à 15 minutes si nécessaire.

En pratique, chez les carnivores domestiques, il convient :

D'administrer un premier bolus de diazépam ou, à défaut, de pentobarbital, de xylazine ou de médétomidine,

De mettre en place un cathéter intraveineux,

D'administrer une solution isotonique de chlorure de sodium ou de Ringer-lactate à raison de 120 à 150 ml/kg/j contenant du diazépam à (5 à 20 mg/h).

Chez les animaux de rente

Xylazine

Ruminants : 0,05 mg/kg IV ; 0,1 mg/kg IM

Cheval : 1 mg/kg IV ; 2 mg/kg IM

Pentobarbital : Il peut également être utilisé, mais présente l'inconvénient de perturber les fonctions digestives chez les ruminants.

8.3.2. L'assistance respiratoire

Certains toxiques sont à l'origine de l'apparition de troubles respiratoires très variés : détresse respiratoire, bradypnée, arrêt respiratoire.

Chez un animal qui convulse, très faible et ayant des difficultés à déglutir il est impératif de maintenir la tête plus basse que le reste du corps pour éviter l'inhalation des matières vomies ou bien d'intuber l'animal si sa conscience est altérée. Il est possible alors :

- de combattre des signes respiratoires graves tels qu'une bradypnée ou un arrêt respiratoire en plaçant les carnivores domestiques sous respiration assistée
- d'administrer simplement des analeptiques respiratoires : Doxapram 3 à 5 mg/kg par voies intraveineuse, intramusculaire, sous cutanée, intra nasale
- de combattre un encombrement bronchique résultant d'un œdème aigu du poumon par le recours à des corticoïdes d'action immédiate (Succinate sodique de méthylprednisolone : 20 à 30 mg/ kg par voie intra veineuse lente, à répéter 2 à 3 fois à 6 heures d'intervalle).

8.3.3. L'assistance cardio-vasculaire

Le remplissage vasculaire permet non seulement de lutter contre la déshydratation et les déséquilibres hydro-électrolytiques mais également d'accélérer l'élimination du toxique au niveau rénal. En cas d'hypovolémie, il est possible d'administrer par voie intraveineuse en 5 minutes :

- Soit 3 à 5 ml/kg d'une solution de NaCl à 7,5%,
- Soit 25 à 30 ml/Kg d'une solution d'hydroxyléthylamidon.

La transfusion sanguine 40 à 100 ml/kg peut être indispensable notamment lors d'anémie importante. Le donneur doit être correctement vacciné, cliniquement sain et doit subir un examen hématologique, biochimique et sérologique (si besoin) complet.

8.3.4. Le contrôle de la température corporelle

En cas d'hypothermie sévère (réchauffement couverture perfusion réchauffée).

En cas d'hyperthermie sévère aspersion d'eau froide avec ventilateur dirigé vers l'animal.

8.3.5. La lutte contre la douleur

La lutte contre la douleur qui peut survenir lors d'intoxications (intoxications par les acides, les bases, l'eau de javel) est une autre mesure importante à mettre en place, on utilise par exemple :

- Dipyron = noramidopyrine, Solution injectable 50 %) par voies sous cutanée, intra musculaire ou intraveineuse lente selon les espèces (1 à 2,5 ml)

- Phloroglucinol 80 mg.
- Prifinium par voies sous cutanée, intramusculaire ou intraveineuse (0,1 à 0,2 ml/kg), Solution buvable fl/50 ml]
- éventuellement des analgésiques centraux tel sue le chlorhydrate de morphine (10 mg/ml Solution Injectable) 0.1 mg/ml Solution Injectable) : 0,5 à 1 mg par la voie intramusculaire chez le chien, 0,1 mg/kg par la voie intramusculaire chez le chat et par IV chez le cheval.

8.4. Traitement symptomatique à moyen terme

C'est un traitement destiné à lutter contre un ensemble de signes cliniques ne mettant pas en danger la vie des animaux.

- Lutter contre les hypersécrétions ou la bradycardie: Sulfate d'atropine
- Lutter contre la diarrhée
- Pansement digestif aluminium + Kaolin, Pectine+Kaolin
- Lutter contre la météorisation : Neometeoryl, Rumigastryl
- Lutter contre la déshydratation : Lactate de Ringer ou glucose)
- Lutter contre la bronchoconstriction :Bio-Pulmone
- Traitement mucolytique : Bromhexine (Flubroninj)
- Vitaminothérapie : Vit C, vit E
- Traitement hypocalcémiant : Calcitonine

8.5. Traitement éliminatoire

Lors d'intoxication, il faut rapidement mettre en place un traitement car la vie de l'animal en dépend. Il faut donc instaurer un traitement non spécifique qui comprend :

- Un traitement symptomatique pour combattre les signes cliniques observés chez l'animal.
- Un traitement éliminatoire destiné d'une part à favoriser l'élimination du toxique résorbé par l'organisme, d'autre part à limiter toute résorption supplémentaire du toxique.

8.5.1. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination cutanée

Les principaux toxiques susceptibles de contaminer les ruminants par voie cutanée sont les hydrocarbures, les acides et les bases, les produits phytosanitaires, insecticides, acaricides et herbicides et le médicament antiparasitaire administré par voie externe.

Les objectifs du traitement éliminatoire sont d'éviter au maximum le léchage et l'ingestion du toxique et de diminuer au maximum la résorption transcutanée.

Règle des « 15 » de l'élimination du toxique cutané

Lavage dans les 15 minutes

Avec une Eau à 15°C

Pendant au moins 15 minutes

Etape 1

Laver la peau et le poil : Lavage abondant à l'eau savonneuse, nettoyage de la peau et des phanères, ne pas utiliser de solvant organiques ou lipophiles ni produits abrasifs.

Etape 2

Séchage de l'animal : Sécher soigneusement l'animal avec des serviettes et ne pas frotter trop vigoureusement.

Etape 3

Eviter que l'animal ne puisse se lécher : attacher l'animal, pose d'un drap sur le corps, pose d'un panier sur la tête.

8.5.2. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination respiratoire

Les principaux toxiques susceptibles de contaminer les ruminants par voies respiratoires sont les gaz (CO, CO₂, NH₂, NO, SO₃)

Supprimer la source toxique

mettre l'animal à l'abri du gaz incriminé à l'air libre

8.5.3. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination oculaire

Les principaux toxiques susceptibles de contaminer les ruminants par voie oculaire sont les solvants (hydrocarbures, alcools), les détergents, les produits phytosanitaires, médicaments antiparasitaires par voie externe et les gaz toxiques.

Irriguer et rincer l'œil à l'eau, au lactate de Ringer ou NaCl à 0,9% (38°)

pendant 20 à 30 min

Ne jamais neutraliser un acide par une base ou une base par un acide

Administration d'un anti inflammatoire non stéroïdien

8.5.4. Limitation de la résorption du toxique lors de contamination orale

Elle représente la voie la plus fréquente, il faut soit favoriser la sortie du toxique du tube digestif soit de neutraliser le toxique dans le tube digestif.

- **Vidange des estomacs** : La vidange est intéressante que si le toxique a été récemment ingéré, 3 à 6 heures après l'ingestion, il s'agit de vidange manuelle du contenu ruminal puis lavage du rumen à l'eau tiède (plantes toxiques) puis administrer du foin humide (Ruminant).
- **Administration de vomitifs** L'administration de vomitifs n'est possible que chez le chien, le chat. Elle ne permet qu'au mieux d'évacuer 60% du contenu gastrique et est d'autant plus efficace que le contenu stomacal est plus important.

Remarque : Les vomitifs sont généralement contre indiqués chez les animaux en état de coma, en convulsions ou soumis à une anesthésie générale sous risque de provoquer un reflux du contenu gastrique dans les voies respiratoires et d'entraîner une bronchopneumonie par corps étranger très grave et souvent mortelle.

Ils sont également contre indiqués lors d'intoxication par :

- les toxiques caustiques (acides, bases, eau javel) sous risque d'exposer de nouveau la muqueuse œsophagienne à l'action corrosive des toxiques
- des toxiques tensioactifs sous risque de former une mousse qui n'est pas évacuée et pénètre dans les voies respiratoires
- Des toxiques volatils sous risque d'une inhalation partielle lors de vomissements

Chien : Chlorhydrate d'apomorphine 0,05 mg/kg par voie sous cutanée, intramusculaire ou intradermique ou intraoculaire. La durée maximale des vomissements est habituellement 5 fois supérieure au délai séparant l'administration de l'apomorphine de l'apparition des premiers vomissements, en sachant que ce délai peut varier de 3 à 10 minutes en moyenne. Les solutions aqueuses d'apomorphine, instables à l'air et à la lumière, doivent être rapidement employées après ouverture des ampoules.

Chat :

Xylazine : voie intramusculaire ou sous cutanée ou médétomidine.

La médétomidine : peut être utilisée à la posologie 10 à 80 µg/kg chez le chien par la voie intraveineuse ou intramusculaire et de 80 à 150 µg/kg chez le chat par la voie intraveineuse, intramusculaire et sous cutanée.

Remarque : L'apomorphine ne doit pas être utilisée chez le chat chez lequel elle peut provoquer des signes d'excitation nerveuse.

Il convient de dissuader le propriétaire de faire boire l'animal en lui rappelant les principales contre-indications des vomitifs.

Par ailleurs, la plupart des préparations vomitives traditionnelles (solution concentrée de NaCl, solution à 1 % de sulfate de cuivre, suspensions de graines de moutarde broyées) qui agissent au niveau périphérique sont peu efficaces, difficile à faire ingérer de force et donc parfois dangereuses.

La seule méthode relativement efficace et réaliste consiste à faire prendre de force, mais avec précautions d'usage, 1 à 2 ml/kg d'une solution d'eau oxygénée à 10 volumes à l'aide d'une seringue ou d'une bouteille. Si le propriétaire de l'animal insiste, il est plus judicieux de lui conseiller de faire boire l'animal pour diluer le toxique ou mieux de lui faire prendre un blanc d'œuf pour neutraliser le toxique. En revanche la prise de lait est déconseillée car le lait a tendance, au contraire, à favoriser la résorption digestive des toxiques liposolubles.

Remarque : Certaines espèces ne peuvent pas vomir

Attention aux Rongeurs, Lagomorphes, Ruminants, chevaux, Oiseaux, qui ne vomissent pas.
Risque de lésions stomacales

- **Accélération du transit intestinal** : dans le but d'augmenter l'élimination digestive de la fraction du toxique présente dans les intestins, technique intéressante que dans les 2 heures qui suivent l'ingestion présumée du toxique. Et utilisation de purgatifs doux et non irritants (lubrifiant, émollient).
 - Huile de paraffine
 - Sulfate de Sodium ou Sulfate de Magnésium

Les purgatifs irritants (huile de ricin) sont contre-indiqués, risquant de faciliter la résorption des toxiques par suite de l'inflammation de la muqueuse digestive de même que les huiles végétales (huile d'arachide, de tournesol ou d'olive) sont contre indiqués car facilitent la résorption digestive des toxiques liposolubles.

En outre les purgatifs lubrifiants de synthèse (dioctylsulfosuccinate de sodium) administrés simultanément à l'huile de paraffine sont contre indiqués car ils favorisent la mise en émulsion de l'huile de paraffine et donc sa résorption, ce qui va à l'encontre du but recherché. Enfin, l'administration de purgatifs anthraquinoniques ne présentent aucun intérêt puisque ces purgatifs ne sont actifs que sur les portions terminales du tube digestif après activation enzymatique.

8.5.5. Neutraliser le toxique dans le tube digestif

La neutralisation du toxique dans le tube digestif repose sur l'administration de **charbon actif**, il agit en **adsorbant** à sa surface de façon non spécifique nombre de toxique gazeux, solides ou liquides non encore résorbés ou éliminés par les voies biliaires.

Un gramme de charbon actif peut adsorber jusqu'à un gramme de toxique

Le charbon actif se présente sous forme de :

Poudre orale : poudre de couleur noire, de texture fine et légère, destinée à être mise en suspension dans l'eau à raison d'environ 1 g de poudre dans 5 à 10 ml d'eau.

De granulés

De comprimés

Le charbon actif est utilisé à la posologie de 1 à 5 g/kg PV.

Ses deux principaux inconvénients sont sa difficulté d'administration et le risque de ralentissement du transit digestif voire de constipation, ce qui explique qu'il est souvent recommandé d'administrer un laxatif doux 12 à 24 heures après l'administration du charbon actif.

Il est également possible d'utiliser des neutralisants et des antiacides.

- ❖ Les neutralisants (acides acétique à 6%, ammoniac dilué), parfois conseillés lors d'intoxications par les acides et les bases fortes, sont généralement contre indiqués en raison du caractère irritant qu'ils présentent eux-mêmes.
- ❖ Les antiacides sont également parfois utilisés, en particulier les sels et oxydes de magnésium. Ils présentent aussi l'intérêt d'agir comme « pansement gastro-intestinal » et de limiter la résorption des toxiques en tapissant la muqueuse digestive.

8.6. Accélération de l'élimination du toxique résorbé

En pratique, on cherche essentiellement à accroître l'élimination rénale du toxique et/ou de ses métabolites et, en cas d'insuffisance rénale, à s'y suppléer par une dialyse péritonéale.

8.6.1. Elimination rénale du toxique

La voie rénale est l'une des voies majeures d'élimination des déchets de l'organisme et des xénobiotiques. Lors d'intoxication, il est possible de la favoriser, soit en augmentant la diurèse, soit en modifiant le pH des urines pour limiter la réabsorption tubulaire passive de certains toxiques.

• Augmentation de la diurèse

Objectif : Accroître l'élimination rénale du toxique et des métabolites.

Indication : Pratiquement toutes les intoxications sans exception :

- Simplicité de sa mise en œuvre
- Efficacité, même plusieurs heures après l'exposition au toxique
- Absence d'effets secondaires

Contre-indication : Blocage à la production des urines (obstruction)

Modalités pratiques: Perfusion intra veineuse de solution iso-tonique (NaCl 0,0%), Lactate de Ringer ou glucose à 5% associé ou non à une solution hypertonique (mannitol à 5% ou 10% ou Glucose à 10% et un diurétique Furosemide.

Remarque : L'emploi de solutions hypertoniques doit toujours être réalisé en association avec celui des solutions isotoniques au risque de déshydrater l'animal.

En pratique, chez les carnivores domestiques il convient :

d'administrer par la voie IV à la posologie de 120 à 150 ml/kg/j
une solution contenant : 2/3 d'une solution de NaCl à 0,9 % ou de
Ringer Lactate 1/3 d'une solution hypertonique de mannitol à 5 %
Furosémide à raison de 2 à 8 mg /kg.

- **Modification du pH urinaire**

En complément, dans le cas de toxiques ionisables, il est possible d'accroître leur élimination en modifiant le pH urinaire. L'alcalinisation des urines est favorable à l'élimination des toxiques acides (salicylés, éthylène glycol, herbicides de la série des phytohormones).

On utilise alors la solution de bicarbonate de sodium à 1,4 % par la voie intraveineuse lente à la posologie de 1 à 2 mg/kg toutes les 3 à 4 heures. Cette administration rarement réalisée, n'est pas anodine du fait des corrections ultérieures en ions Cl⁻ et K⁺ qu'elle nécessite.

L'acidification des urines est au contraire favorable à l'élimination des toxiques basiques (strychnine, crimidine)

On utilise alors le chlorure d'ammonium (CHLORAMMONIAC®) par la voie orale à la posologie de 200mg/kg/j chez le chien et 40 mg/kg/j chez le chat, répartie en 2 prises. Cette acidification est en pratique rarement nécessaire puisque les urines des carnivores domestiques sont naturellement acides.

- **Dialyse péritonéale**

La dialyse péritonéale est pratiquée chez les carnivores domestiques dans certaines situations graves : anurie par insuffisance rénale primitive (éthylène glycol, calciférol) ou détérioration progressive de l'animal en dépit du traitement entrepris. Son but essentiel est de suppléer partiellement les reins au fonctionnement provisoirement défaillant en permettant de détoxifier les animaux en état d'anurie.

8.7. Traitement spécifique =les antidotes

8.7.1. Définition

L'antidote est un principe actif capable soit de modifier la cinétique du toxique soit d'en diminuer les effets au niveau de récepteurs ou de cibles spécifiques. Dans certaines intoxications l'administration d'un antidote peut néanmoins s'avérer indispensable dont certains sont résumés dans le tableau 8

Tableau 8: Catégorie de toxiques ayant un antidote

Liste des toxiques possédant un antidote	
<u>Les médicaments</u> Amitraze Carbamates Organophosphorés	<u>Produit phytosanitaire</u> Amitraze Carbamate Organophosphorés Anticoagulants
<u>Métaux et metalloïdes</u> Aluminium Arsenic Cuivre Plomb Mercure Zinc Fer Or	<u>Animaux et végétaux</u> Plantes cyanogénétiques
	<u>Autres</u> Ethylène glycol Méthanol Méthémoglobinisant Monoxyde de carbone Strychnine

8.7.2. Mode d'action des antidotes

L'administration d'un antidote améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication.

Trois modes d'actions sont envisagés

- **Modification de la pharmacocinétique du toxique**
 - En neutralisant le toxique dans le sang, le rendant inerte et permettant son élimination rénale (chélateur des métaux) .
 - En inhibant une voie métabolique conduisant à un métabolite toxique (ethanol).
 - En favorisant une voie naturelle de détoxication. Ex : N-acétylcysteine.
- **Modification de la pharmacodynamie par compétition**
 - Antagonisme spécifique (Atropine)
 - Manipulation d'une constante d'affinité (Oxygène)

- **Traitement des effets du toxique**

Action en aval du site d'action permettant la correction des effets du toxique Ex : Bleu de méthylène, vitamine K1

La mise en place d'un traitement spécifique nécessite la prise en compte :

- La durée d'action du toxique et de son antidote
- Du moment de l'intervention médicale dans le cours de l'intoxication
- Du coût souvent élevé de l'antidote (rapport bénéfice coût)

Certaines intoxications possèdent un antidote présenté dans le tableau 9.

Tableau 9 : Quelques exemples d'intoxications et leurs antidotes

Intoxications	Antidotes
Scillirose, laurierrose, digitale	Anticorps anti digitaliques
Organophosphorés, carbamates	Atropine
Nitrate, nitrite, chlorate	Bleu de méthylène
Plomb, Zinc, Cuivre	Calcium édétate de sodium EDTA
fer	Déféroxamine
strychnine	Diazépam
Arsenic, mercure, or, cuivre, plomb, or	Dimercaprol
Cyanure	EDTA dicobaltique
Ethylenglycol, méthanol	Ethanol
Monoxyde de carbone, cyanure	Oxygène
Crimidine	Vitamine B6
Toxique méthémoglobinisant	Vitamine C, Bleu de méthylène
Rodenticides anticoagulants, anti-vit K	VitamineK1

8.8. Deuxième étape: Examen clinique et nécrosique

L'examen clinique et nécropsique ne débouche que rarement sur un diagnostic de certitude et ne constitue donc qu'un élément d'orientation vers une suspicion d'intoxication.

8.8.1. Le temps de latence

L'appréciation du temps de latence séparant l'exposition au toxique de l'apparition des premiers signes cliniques est délicate dans la majorité des cas. D'une part de nombreuses intoxications sont consécutives à une ingestion réitérée de toxiques, rendant difficile la prise en compte du temps de latence à des fins diagnostiques. D'autre part, ce temps de latence est susceptible de varier dans des proportions non négligeables en fonction de l'état de réplétion des estomacs et de la quantité de toxique ingérée. Généralement, le temps de latence, lorsqu'il peut être déterminé, ne vient donc que corroborer les suspicions fondées sur d'autres éléments cliniques.

8.8.2. Durée d'évolution

La durée d'évolution est en général beaucoup plus facile à apprécier et permet de distinguer des formes suraigue (durée inférieure à 1h), aiguë et subaiguë (1h et 48h) et chronique (supérieure à 48h).

Elle doit y être prise en considération pour quatre raisons essentielles :

- **Sa relative spécificité** : certaines intoxications n'évoluent habituellement que sur un seul mode
- **Son influence sur les lésions** : la durée d'évolution détermine en partie un type de lésions et doit être prise en compte dans l'interprétation de ces lésions ; ainsi, lors d'intoxication aiguës, les lésions sont discrètes et non spécifiques en raison de la rapidité d'évolution
- **Les choix des prélèvements pour l'analyse** : le contenu gastrique ne peut habituellement être utilisé à des fins diagnostiques pour des recherches complémentaires que lors d'intoxications suraiguë ou aiguë
- ✓ **Sa valeur pronostique** : le pronostic de nombreuses intoxications est en partie lié à la durée d'évolution ; il est plutôt favorable lors d'intoxication aiguë, plus défavorable lors d'intoxication suraiguë et chronique.

8.8.3. Signes cliniques et lésions dominantes

Il est essentiel de classer les signes cliniques par ordre de fréquence décroissante donc de déceler les signes cliniques et lésions dominantes sur l'ensemble du troupeau (signes généraux, nerveux, cardio- vasculaires, respiratoires)

8.9. Enquête épidémiologique

L'enquête épidémiologique a pour objectif d'établir les circonstances antérieures de l'intoxication pour évaluer le risque d'exposition et la vraisemblance d'une source toxique compte tenu des conditions de vie des animaux au moment de la survenue de l'intoxication.

Le rassemblement du plus grand nombre d'informations possibles sur le terrain permet, d'une part d'orienter sa suspicion, d'autre part d'aider le laboratoire d'analyse à effectuer les examens complémentaires utiles à la confirmation de la suspicion.

- Collecte d'information : antécédents pathologiques des animaux, facteurs environnementaux et alimentaires.
- Facteurs prédisposant : Espèces, Age, facteurs physiologiques et pathologiques.
- Conditions favorisantes : Les facteurs environnementaux sont très importants à considérer tels que le logement, les locaux, traitement phytosanitaires.

L'enquête épidémiologique doit déboucher sur la rédaction d'une fiche de commémoratifs qui suivra les prélèvements jusqu'à leur analyse.

8.10. Prélèvements

Certaines intoxications nécessitent la confirmation par le laboratoire, des échantillons doivent être prélevés.

8.10.1. Prélèvement sur animal vivant

Différents types de prélèvements peuvent être effectués : les matières vomies, les urines, le sang, le lait, les phanères.

La matière vomie

Dans les intoxications aiguës il s'agit d'un prélèvement très intéressant si l'ingestion remonte à moins de 4h car le toxique y est concentré et non transformé une simple observation visuelle peut mettre sur la piste : présence de sachets raticides, de granulés insecticides, débris végétaux.

Les urines : Il est également un très bon prélèvement si le toxique y est éliminé sous forme non métabolisé. Il est important cependant de prélever l'urine au plus tôt et non après plusieurs heures de perfusion.

Le sang : On peut en théorie retrouver dans le sang n'importe quel toxique résorbé, si le prélèvement est réalisé durant la phase clinique, le sang est notamment intéressant pour l'identification et le dosage des toxiques minéraux (plomb).

Le lait : intéressant lors de suspicion d'intoxication par une substance liposoluble éliminée par voie mammaire (insecticides, acaricides, organochlorés).

Les phanères : Ont malheureusement un intérêt relativement limité chez les animaux en général et les ruminants en particulier. Les poils peuvent présenter un intérêt dans quelques cas exceptionnels essentiellement pour y doser des éléments minéraux et ce, de façon retardée moins de 8 à 15 jours après l'exposition.

8.10.2. Prélèvements sur animal mort

Contenu du rumen et de la caillette (ruminant) contenu gastrique, le foie, les reins, tissus adipeux, l'encéphale et les os longs.

Le contenu gastrique

Il présente le même intérêt que les matières vomies, il est préférable de prélever l'estomac en totalité, ligaturé à ses deux extrémités.

Le foie

Il est le deuxième prélèvement intéressant sur le cadavre, il est le passage obligé des toxiques résorbé par voie digestive.

Les reins

Présentent le même intérêt que le foie du fait de l'importance de la quantité de sang qui y afflue et de leur richesse en métallothionéines (plomb cuivre).

L'urine et le sang

Présentent le même intérêt et les mêmes limites que chez l'animal vivant.

➤ Sur le terrain:

Les principaux prélèvements possibles sont l'eau, les aliments, les plantes et les appâts suspects.

Ils doivent être prélevés en plusieurs emplacements puis conditionnés :

- dans des récipients individuels en plastique rigide, hermétique et étanche
- dans des poches en polyéthylène ou en polychlorure de vinyle dans le cas des aliments ou des organes volumineux de plantes (fruits, racines),
- entre deux feuilles dans le cas de plantes entières
- Le conditionnement sera fait à sec sans conservateur ni solvant, chaque boîte, flacon doit être clairement identifié.

Ces prélèvements s'avèrent particulièrement intéressants car ils peuvent contenir des concentrations en toxiques plus élevées ; la reconnaissance du toxique dans ces prélèvements contribue à établir un faisceau de présomptions. Néanmoins, ils n'apportent jamais de certitude complète comme les prélèvements réalisés sur l'animal vivant ou mort. Leur valeur à elle seule pourra toujours être contestée en justice dans la mesure où rien n'indique que les animaux ont consommé de telles plantes toxiques ou tel aliment.

Références bibliographiques

1. ADAMCZYK E , ROQUE-BURONFOSSE F, PINEAU X, HUGNET C, TAVERNIER L, BOUCHAGOUR N et QUEFFÉLEC S, 2015.

L'intoxication au raisin chez le chien.

Le Nouveau Praticien Vétérinaire canine-féline. Vol. 13, n° 60, pp. 47-50.

2. BAISE E, HABYARIMANA J.A, AMORY H. et BOEMER F, 2016.

Samaras and seedlings of *Acer pseudoplatanus* are potential sources of hypoglycin A intoxication in atypical myopathy without necessarily inducing clinical signs.

Equine Veterinary Journal. Vol. 48, n° 4, pp. 414-417.

3. BATES N, RAWSON-HARRIS P et EDWARDS N, 2015.

Common questions in veterinary toxicology.

Journal of Small Animal Practice. Vol. 56, n° 5, pp. 298-306.

4. BAUD F, GARNIER R.2017.

Toxicologie clinique

6ème Edition. *Lavoisier médecine* .1654p .

5. BENYOUSSEF S, BELGUITH.J, HADIJI. R, 2016.

Introduction à l'Enseignement de Toxicologie.

École nationale de médecine vétérinaire de Sidi Thabet, 58p.

6. BERNY P , QUEFFELEC S. 2015.

Guide pratique de toxicologie clinique vétérinaire

Med' Com édition 352 P.

7. BRUNETON J. 2005.

Plantes toxiques pour les animaux de compagnie.

3ème édition. *Edition Tec & Doc* .618p.

8. BURCHAM P.C. 2014.

An introduction to toxicology.

Première édition. *Springer London*. 327p.

9. CALVERT G. M. 2016.

Agricultural pesticide exposure and chronic kidney disease: new findings and more questions.

Occupational and environmental medicine. Vol. 73, n° 1, pp. 1-2.

10. CHAFIQ F, ACHOUR S, RHALEM N ,SOULAYMANI BENCHEIKH R .2013.

Les antidotes : Définition et classification.
Revue Toxicologie Maroc. Numéro 16.15p.

11. CLAVERIE I , HEDDE H.2018.

Pharmacologie générale toxicologie , Mécanisme fondamentaux .
Edition porphyre .114p .

12. CORTINOVIS C. et CALONI F. 2016.

Household Food Items Toxic to Dogs and Cats.
Frontiers in Veterinary Science. Vol. 3, n° 26, pp. 1-7.

13. DORMAN D. C. 2016.

Plant intoxications. In : Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8 St. Louis, Missouri
Editions Saunders. pp. 647-653.

14. GUNNAR F. NORDBERG; BRUCE A. FOWLER; MONICA NORDBERG 2014.

Handbook on the Toxicology of Metals.
Academic Press. pp. 197.

15. HOVDA L. BRUTLAG A. POPPENGA, R. et PETERSON K. 2016.

Onions and Garlic. In : Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion:
Small Animal Toxicology.
2^{ème} édition. *Editions Wiley-Blackwell*. pp. 515-520.

16. HUBERT T. 2011.

Urgences toxicologiques du chien et du chat.
Editions du point vétérinaire.

17. KAMMERE.M. LECLERC S. PONCET A. 2010.

Intoxication chez les animaux de compagnie.
Edition Maloine. 268p.

18 . KECK G. 1992.

Toxicité et effets indésirables des AINS étude de cas rapportés au CNITV. Actualités
toxicologiques chez les animaux de compagnie.
CNVSPA centre Eds. 243p.

19. KECK G . PUYT JD . 1994.

Traitement général des intoxications chez les carnivores domestiques.
Encyclopédie vétérinaire. Pharmacie Toxicologie. 2100p.

20. LANDRIEU V .LOISON A. MONCHY C .2018 .

Cas cliniques en pharmacologie et toxicologie
1ère Edition De Boeck Supérieur .246p.

21. MENU E .MEHRING M .2019.

Toxicologie
2ème édition De Boeck Supérieur,158p.

22. OCDE. 2008.

Toxicité orale aiguë - Méthode de l'ajustement des doses. In Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques.

Vol 1, number 4, pp 1-29.

23. OCDE. 2009.

Études de toxicité chronique. In Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Vol 1, number 4, pp 1-16. OCDE, Paris.

24. OECD.OECD .2010.

guideline for the testing of chemicals. Section 4: health effects.

Test No 417: Toxicokinetics.

25. PAVILLOT C. 2010.

Bilan 2008 des appels reçus au CNITV de Lyon. Etude spécifique des intoxications chez les équidés. Thèse de doctorat vétérinaire. ENV Toulouse.138p.

26. PETTERINO C. BIANCARDI P. 2001.

Toxicology of Various Anticoagulant Rodenticides in Animals.

Vet Human Toxicol 43 (6)

27. POULIQUEN H. 2004.

Toxicologie clinique du ruminant carnet clinique

édition du point vétérinaire 374 p.

28. RECH J.2011.

Microscopie des plantes consommées par les animaux.

Editions Quae. 286p.

29. SCHUPPAN D. DAYAN A.D. CHARLESWORTH F.A 2014.

The Contribution of Acute Toxicity Testing to the Evaluation of Pharmaceuticals.

*Springer, Berlin, Heidelberg.*pp. 31.

30. TURKINGTON C, MITCHELL D. 2010.

The encyclopedia of poison and antidotes

3ème édition. Facts On File. 337p.

31. VIALA, A. BOTTAA 2009.

Toxicologie

tec et doc / em inter / lavoisier 1122p.

32. YOON S. BYUN, J. KIM M. et BAE Y. 2011.

Natural Occurrence of Grape Poisoning in Two Dogs.

Journal of Veterinary Medical Science. Vol. 73, n° 2, pp. 275-277.