

PARTIE 1 : TOXICOLOGIE GENERALE

CHAPITRE 1 : LES SUBSTANCES VENENEUSES

1. Définition d'une substance vénéneuse

Les substances vénéneuses sont des substances renfermant un ou plusieurs principes actifs dangereux pour l'organisme, leurs administrations peut engendrer des effets nocifs dus à leurs nombreuses propriétés irritantes, cancérigène , tératogènes, mutagènes et psychotrope; Elles peuvent être d'origine végétale, animale ou minérale, bénéfiques à certaines doses, elles peuvent rentrer dans la composition d'un médicament avec un dosage non-nocif et ne deviennent un poison que lorsque la dose recommandée est dépassée. Leurs posologies doivent donc être adaptées au cas du patient et nécessite donc une prescription obligatoire.

2. Classification

Les substances vénéneuses sont divisées en :

2.1 Substances vénéneuses à usage non thérapeutique

Ce sont surtout des produits antiparasitaire à usage agricole contenant des substances nocives, corrosives ou irritantes, souvent employés à la confection d'appâts empoisonnés pour la destruction des insectes et animaux nuisibles, ces substances ou préparations ne peuvent pas être délivrées en nature elles doivent être dilue a dix fois leurs poids avec une substance inerte et insolubles.

Il s'agit également des composes arsenicaux employés pour la destruction des mouches, du plomb du mercure et de leurs composées en vue de désinfecter les produits récoltes destine à la consommation par l'homme et les animaux, d'embaumer les cadavres et de détruire les mauvaise herbes.

La classification est règlementée par arrêté du ministre de l'agriculture selon la dangerosité d'utilisation.

2.2 Substance Vénéneuse à usage thérapeutique

Les médicaments doivent leur activité a des substances qui en fonction de la dose utilisée peuvent se révéler vénéneuses.

Sont nommées vénéneuses des substances dont l'admiration peut engendrer des effets nocifs a l'occasion de leur utilisation thérapeutique. Elles sont classées en fonction de leur toxicité et sont inscrites sur de listes de substances vénéneuses anciennement appelés tableaux (Tableau 1)

Tableau 1 : Classification des substances vénéneuses

Catégorie	Genre
Liste I (Tableau A)	substances toxiques
Liste II (Tableau C)	Substances dangereuses
Stupéfiants (Tableau B)	Substances stupéfiants /Toxicomanogène

Selon l'article 244 de la loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé : « Les substances vénéneuses, au sens de la présente loi, comprennent notamment : les substances stupéfiants ; les substances psychotropes ; les substances inscrites sur la liste I et la liste II des substances, préparations et produits présentant des risques pour la santé, conformément à la classification internationale ».

Les substances vénéneuses sont classées en fonction de leur toxicité potentielle. Cette classification figure dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et elle est déterminée lors de la fabrication du médicament.

Pour chaque liste correspond une réglementation minutieuse et très stricte. En effet les médicaments de la liste I, de la liste II et de la liste des stupéfiants possèdent des restrictions concernant la prescription, la délivrance, l'étiquetage et le rangement

La délivrance des médicaments listés contenant des substances vénéneuses se fait uniquement avec prescription médicale.

Les médicaments non-inscrits sur les listes (liste I et II) peuvent être vendus sans ordonnances en officine.

2.2.1 Liste I (ex Tableau A)

Ce sont des substances ou des préparations qui présentent les risques les plus élevés pour la santé car ils possèdent un potentiel fortement toxique.

Parmi les substances vénéneuses classées dans la liste 1 :

Aciclovir	Chloroforme	Kétoconazole
Aconit	Hydrastine	Miconazole
Béclométasone	Hydrocortisone	Nitroglycérine

Les médicaments de cette liste possèdent au moins une des caractéristiques suivantes :

- Un effet toxique marqué,
- Des effets secondaires importants,
- Un effet néfaste lorsqu'ils sont associés à certains médicaments,

- La nécessité d'une surveillance médicale stricte.

Nous pouvons citer la colchicine, utilisée dans la crise de goutte, et la digitaline, pour les troubles du rythme cardiaque, qui sont des principes actifs pouvant provoquer des intoxications graves, voir mortel, à des doses de l'ordre du milligramme.. Cette liste est aussi composée d'anticoagulants, des contraceptifs oraux, des hypnotiques, des anxiolytiques et d'antidépresseurs.

La délivrance d'une ordonnance est obligatoire, sauf spécification, les ordonnances ne sont pas renouvelables, à l'exception des médicaments destinés à être appliqués sur la peau.

2.2.2 Liste II (ex Tableau C)

Les substances de cette liste sont dangereuses mais présentent pour la santé des risques moins importants. Parmi les substances vénéneuses classées dans la liste 2 :

Acétique, Aconit, ,Bromoforme, Codéine ,Ibuprofène, Kétoprofène
Barbituriques, Belladone (sirop), Créosote, ,Morphine (sirop) Acide
Peroxyde de benzoyle Diclofenac , Flubendazole nitrique, Oméprazole

Cette liste regroupe les médicaments présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Un effet toxique,
- Des effets secondaires importants,
- La nécessité d'une surveillance médicale particulière
- La délivrance d'une ordonnance est obligatoire pour la dispensation de ces médicaments.

2.2.3 Stupéfiants (ex Tableau B)

Substances médicamenteuses ou non dont l'action sédatrice, analgésique, narcotique et ou euphorisante provoque à la longue une accoutumance, car ils agissent sur le système nerveux central et peuvent, dans le cadre d'un usage détourné, faire l'objet d'une pharmacodépendance. Ils sont donc sources d'une réglementation importante pour le suivi de ces produits et de prévention contre les vols. Exp : morphine, alcool, fentanyl, méthadone et la kétamine.

La prescription de ces médicaments doit être rédigée sur une ordonnance de type particulier (carnet à souche) qui permet une meilleure surveillance de la consommation de ces produits.

La durée de prescription ne peut excéder 7 jours, sauf si le médecin prescripteur rédige une deuxième ordonnance comportant la mention « en complément de mon ordonnance du ... »

et la deuxième ordonnance ne peut également excéder 7 jours.

Ces substances sont caractérisées par :

- **La dépendance** qui est un état de besoin physique ou psychique de l'organisme à une substance
- **L'assuétude** qui est un état d'accoutumance et asservissement à une substance
- **La toxicomanie** est l'usage habituel et excessif d'une substance psychoactive pour un individu de substances provoquant des sensations et excitations agréables ou calmant la douleur

Exemple : la cocaïne, la morphine, la LSD (dérivé de l'acide lysergique), les amphétamines, les cannabis, et les hypnotiques.

2.2.4 Psychotropes

Une substance psychotrope est une substance qui agit sur l'activité cérébrale ; elle peut manifester les propriétés curatives vis-à-vis des maladies mentales ou perturber le psychisme humain. Nous pouvons citer entre autres les barbituriques (butobarbital, phénobarbital), les benzodiazépines (diazépam, tetrazepam, lorazepam), les neuroleptiques (butyrophenones). Ce sont des substances que nous trouvons la plupart en liste I et II des substances vénéneuses

3. Règle de prescription et de délivrance des médicaments contenant des substances vénéneuses

A l'officine, toutes les substances vénéneuses doivent être classées dans un ordre logique (par listes) et contenues dans des récipients (conditionnement) adaptés.

Si la spécialité renferme une substance vénéneuse à dose non exonérée son conditionnement comporte un cadre de couleur dans lequel le pharmacien inscrira le numéro d'ordre à l'ordonnancier, le mode d'emploi indiqué par le prescripteur et apposera son cachet.

Ces cadres sont de couleur différente selon le tableau où est inscrit le médicament :

Ce cadre est rouge pour la liste I et les Stupéfiants ; il est vert pour la liste II.

LISTE II : cadre vert

Dénomination spéciale
<input type="text"/>
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES
Uniquement sur ordonnance

LISTE I – STUPEFIANTS : cadre rouge

Dénomination spéciale
<input type="text"/>
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES
Uniquement sur ordonnance

LISTE I : cadre rouge

Dénomination Spéciale
<input type="text"/>
NE PAS AVALER
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES
Uniquement sur ordonnance

Contre étiquette « RESPECTER LES DOSES PRESCRITES » rouge

Pour les médicaments à usage vétérinaire des mentions sont rajoutées en fonction de la catégorie réglementaire.



Usage Veterinaire
A ne delivrer que sur ordonnance
Devant etre conservée pendant le temps d'attente du medicament
Respecter les doses prescrites
Ne pas faire avaler



<p>Composition qualitative et quantitative</p> <p>Milbémécine oxime 12,5 mg Praziquantel 125,0 mg</p> <p>Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux</p> <ul style="list-style-type: none"> Se laver les mains après usage. En cas d'ingestion accidentelle de comprimés, en particulier par un enfant, prendre l'avis d'un médecin et lui montrer la boîte et/ou la notice. <p>Conservation :</p> <ul style="list-style-type: none"> A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur de façon à protéger de la lumière. <p>LIRE LA NOTICE AVANT UTILISATION.</p>	<p>Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales. MILBEMAX doit pas être déversé dans les cours d'eau car cela pourrait mettre en danger les poissons et autres organismes aquatiques.</p> <p style="text-align: center;">USAGE VÉTÉRIINAIRE TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS</p>
--	--

CHAPITRE 2 : LES VOIES D'EXPOSITIONS A 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.

1.1. 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.

1.1.1 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.

1.1. La voie respiratoire (Inhalation)

Les poumons sont les organes où se font les échanges gazeux entre l'air et 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 10 μ) 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).

1.2.1 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

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

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

1.2. 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.

1.2.1 Facteurs influençant l'absorption cutanée

- ✓ Facteurs physico chimiques (pureté, grosseur, solubilité de la molécule absorbée)
- ✓ 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.
- ✓ Il est essentiel de prendre en considération les différences de perméabilité inter espèces : si les épidermes des animaux sont tous imperméables à l'eau, leur perméabilité aux substances lipophiles est variable selon les <espèces.
- ✓ Facteurs anatomiques (endroit du corps mis en contact avec le toxique).

1.3. 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 retrouvés :

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 .

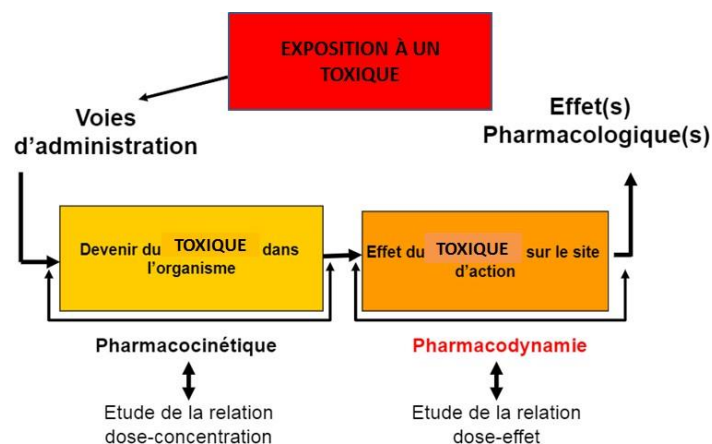


Figure 1 : Exposition a un poison

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.

1. Facteurs toxicocinétique (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 complexes de phénomènes biophysiques et physiologiques : la résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

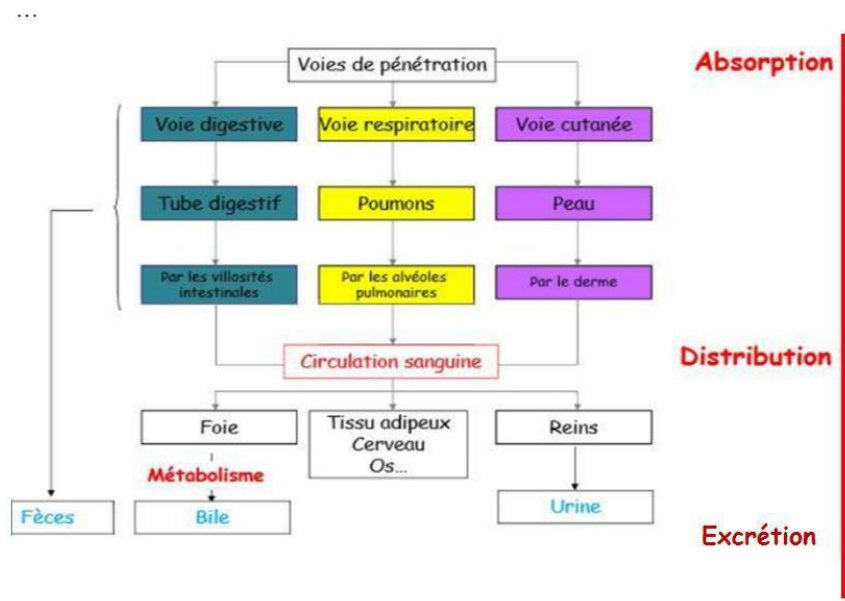


Figure 3 : schéma général du devenir d'un toxique dans l'organisme

1.1 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.

1.1 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.

1.1 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 telles 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 fœto-protéine, nombre de perturbateurs endocriniens sont beaucoup moins affins à cette protéine et se retrouvent de ce fait facilement dans la circulation fœtale.

1.2 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 polaire, plus hydrosoluble 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).

1.3 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 celle 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

Elle 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.

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.

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).

3. Paramètres influençant l'effet toxique

- ✓ la dose
- ✓ la voie d'absorption
- ✓ type et à la gravité des lésions
- ✓ 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
- ✓ exposition à plusieurs toxiques (addition, synergie, antagonisme)
- ✓ expositions antérieures à la même substance (tolérance ou sensibilisation).

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 foncée, Sang dans les urines

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 détoxication, 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'ensuivre. 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.

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 tels 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 gravité	Effet	Exemple
Benin	Modification 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

7. Les effets fonctionnels et lésionnels des effets toxiques

Les effets causés par un toxique peuvent se traduire en modification fonctionnels 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 à 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 cholinestérases causée par les insecticides organophosphorés).

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.

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).

8. 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.

9. 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'individu 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 matérialise par une courbe en S représentée sur la Figure 4.

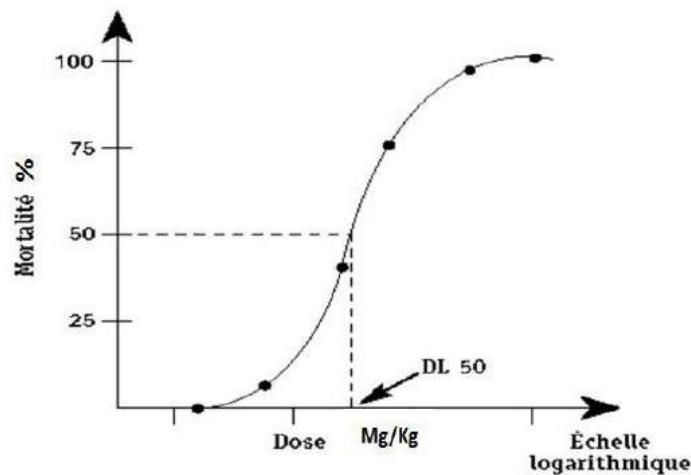


Figure 4 : Relation dose effet (Réponse =Mortalité)

10. La dose

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

11. Facteurs influençant l'effet toxique

11.1 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.

11.2 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.

11.3l'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.

12. 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.

12.1Addition (additivité)

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

12.2 Synergie

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

12.3 Potentialisation

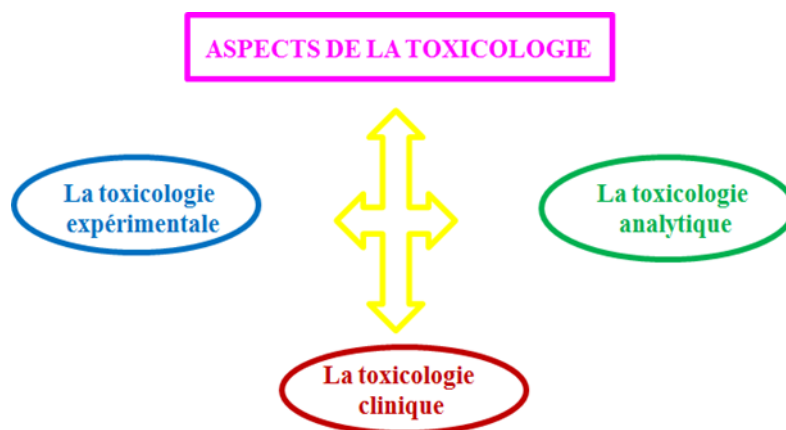
Elle se produit lorsqu'une substance ayant peu ou pas de toxicité augmente la réponse d'une autre substance.

12.4 Antagonisme

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

CHAPITRE 5 ; ASPECTS DE LA TOXICOLOGIE

Trois aspects de la toxicologie sont à distinguer :



1. Toxicologie expérimentale

C'est la partie de la toxicologie ayant pour objet :

- ❖ L'évaluation de la toxicité aiguë d'une substance que l'on exprime par la dose qui après administration unique entraîne la mort de 50 % des animaux : c'est la dose létale 50 ou DL50

- ❖ L'évaluation de la toxicité à court terme à la suite d'administrations répétées pendant un faible laps de temps.
- ❖ L'évaluation de la toxicité à moyen et long terme, notamment du pouvoir carcinogène.
- ❖ L'évaluation de la toxicité pour la descendance avec étude des effets sur la fécondité, sur le produit de la conception à tous les stades de la gestation (action embryo-létale, tératogène) et après sa naissance.

2. Toxicologie analytique

Elle a pour objet l'étude des différentes méthodes analytiques (chromatographie en phase gazeuse, chromatographie en phase liquide haute performance, spectrophotométrie d'absorption atomique ...) mises en œuvre pour rechercher les toxiques dans les prélèvements biologiques afin de confirmer une suspicion d'intoxication.

3. Toxicologie clinique

C'est la partie de la toxicologie qui concerne l'étude clinique des intoxications. Elle s'intéresse aux causes et circonstances, aux doses toxiques, au mécanisme d'action toxique, aux symptômes et aux lésions observées, au diagnostic clinique et différentiel et au traitement des intoxications.

Ainsi le domaine d'application de la toxicologie, autrefois limité à l'étude des empoisonnements volontaires ou accidentels et des intoxications de nature professionnelle, s'est étendu peu à peu, au fur et à mesure que la nature du toxique se précisait, pour une meilleure appréciation de leurs effets.

Actuellement, elle s'applique à l'étude des effets nocifs potentiels des médicaments, des cosmétiques, des produits phytosanitaires utilisés en agriculture, des additifs alimentaires pour l'homme ou les animaux et de tout produit chimique nouveau.

La plupart des substances de la chimie moderne font partie intégrante de notre environnement. Selon WHITE, elles sont au nombre de 70 000 et chaque année apporte un contingent de 1 000 substances chimiques nouvelles dont les effets au niveau de la santé humaine, animale et sur celle de notre environnement sont à étudier.

CHAPITRE 6 : EVALUATION DE LA TOXICITE**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. L'Homme et l'animal sont constamment exposés à la toxicité.

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

2. Les différentes formes de toxicité

La toxicité d'une substance est sa capacité de 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 :

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

FORME	FREQUENCE	DUREE
Aiguë	Unique	< 24 Heures
Subaiguë	Répétée	1 ≤ Mois
Sub-chronique	Répétée	De 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois

Toxicité aiguë

C'est une exposition de courte durée et d'absorption rapide du toxique par voie cutané, 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 survient sans retard.

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.

Toxicité chronique

Elle résulte d'une exposition répétée pendant 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)

3. Evaluation de la toxicité aiguë

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

C'est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques résultant d'une administration unique d'un xénobiotique.

Cette étude comprend des :

- ✓ Etudes épidémiologiques : qui comparent plusieurs groupes d'individus.
- ✓ Etudes expérimentales in vivo : qui utilisent des animaux.
- ✓ Etudes expérimentales in vitro: effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules.
- ✓ Etudes théoriques par modélisation.
- ✓ Etudes humaines.

Les études expérimentales in vivo

But: appréciation du risque potentiel d'une substance nouvelle.

Les essais de TA (toxicité aiguë) diffèrent selon la voie d'administration de la substance à tester.

De ce fait, nous distinguons :

Les essais de toxicité aiguë systémiques

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

La dose létale **50** ou DL50 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.

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

S'il s'agit d'une substance inhalée, on parle de concentration létale **50** (CL50 ou CLt50) pour exprimer la concentration du toxique dans l'air inspiré et causant la mort de **50 %** des animaux. La CL50 est exprimée en mg·min/m³.

Dispositif expérimental

Sélection de l'espèce animale : Généralement, c'est le rat et la souris deux espèces de rongeurs qui sont sélectionnés pour déterminer la DL50 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.

Dose et constitution des lots : Une gamme de six doses ou plus est sélectionnée pour la détermination de la DL50. 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.

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.

4. Intérêt de calcul de la DL₅₀

La détermination de la DL₅₀ permet de classer les produits chimiques d'après leurs 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. 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 limite, 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 influencée par plusieurs facteurs tels l'espèce animale, le sexe, l'âge, le moment de la journée.

6. Problèmes de transposition

La transposition des résultats obtenus de l'expérimentation animale à l'homme, elle 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 en évidence chez l'animal par ex : Céphalées, vertiges, nausées, Insomnies, fatigue, Troubles psychiques.

7. 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 d'extrapolation reste approximative car le sujet idéal pour des études relatives à l'homme est l'homme lui-même.

8. Evaluation de la toxicité aiguë par voie locale

8.1 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

8.2 Les alternatives aux tests de toxicité sur animaux in vivo : Les études in vitro

Essais de Cytotoxicité in Vitro

Les tests de culture de cellules humaines : sont plus précis que les DL_{50} chez les animaux capables de prévoir la toxicité chez les humains avec une précision de 90%.

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 partir d'un tissu (peau, foie) susceptible 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.

8.3 Les alternatives aux tests d'irritabilité

- **Eytex**

Ce test destin mesurer l'irritation oculaire utilise une protéine végétale.

Ce 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.

8.4 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.

8.5 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'humaine grâce un patch. On place les substances sur des petites zones en haut du dos et on applique le patch pendant 2 jours.

8.6 Enquête épidémiologiques

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

9. 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)

9.1 Protocoles opératoires

- Ils durent généralement de 2 à 3 mois (toxicité subaiguë et subchronique) jusqu'à 1 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.
- Etudes pharmacocinétique (toxicocinétique) réalisés à différents stades de l'expérience Examens anapathologiques la fin de l'étude

9.2 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.

10. Autres essais de toxicité par administration

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.

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 % cancérogène)
- 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

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 cancérogènes.

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 mutagène et détecter les substances cancérogènes

Les études de 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 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

Examens de toxicité foetale

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

L'embryo-toxicité se traduit par :

L'embryo-l'etalité: 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 être grave qui affecte plusieurs fonctions physiologiques et peut induire la mort.
- La treratogénicité peut aussi résulter d'une action mutagène.

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

6. Calcul de la DL50

Il existe plusieurs méthodes de calcul de la DL50, des méthodes graphiques et d'autre arithmétique, parmi celles-ci on citera :

- ❖ **Méthodes graphiques** : la méthode de Miller et Tainter, (1944) et la méthode de Litchfield et Wilcoxon, (1949).
- ❖ **Methodes de calcul** : la Méthode de Dragstedt et Lang, (1957) et la méthode de Karber et Behrens, (1935).

Détermination de la dl 50 selon la méthode de bahrens

Groupe (n=10)	Dose (mg/kg)	Mortalité (%)
1	25	0
2	50	40
3	75	70
4	100	90
5	125	100

$$DL50 = \frac{A + (50-a) D}{b-a}$$

$$DL50 = \frac{50 + (50-40)25}{70-40} \quad DL50=58,33 \text{ mg /Kg}$$

- A : Dose provoquant a % de mortalité ou a < 50
- B : Dose provoquant b % de mortalité ou b > 50
- D : Intervalle entre les doses testées

CHAPITRE 7 : CONDUITE A TENIR DEVANT UNE INTOXICATION

1.Généralités

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

- **Première étape : Faire face a l'urgence**

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

➤ **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

A/PREMIERE ETAPE : FAIRE FACE A L'URGENCE

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.

2.1 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 :

- La suppression des convulsions : Xylazine, Thiopental, pentobarbital sodique chez les ruminants et le Dizepam, lamédétomidine ,les barbituriques, phenobarbital et les neuroleptiques phéthiaziniques chez les carnivores
- L'assistance respiratoire : Doxapram (dyspnée ou apnée), faire attention au surdosage Methylprednisolone, furosémide (lors d'œdème aigu pulmonaire), trachéotomie d'urgence
- L'assistance cardio-vasculaire : lutter contre l'état de choc transfusion sanguine , perfusion de solution isotonique, solution hypertonique, administration de médicaments à action inotrope positif, Lidocaine, Adrenaline.
- 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

- La lutte contre la douleur : antispasmodique a action spasmodolytique (Estocelaninj ,Spasmoglucinol solution) analgésique centraux (morphine)

REMARQUE

- ❖ Le traitement d'une intoxication chez les bovins nécessite également De réfléchir en termes de résidus: (Animaux dont la viande et le lait peuvent être consommés). Le vétérinaire informe l'éleveur sur les risques de résidus dans le lait et/ou la viande. C'est l'éleveur qui prend ses responsabilités vis-à-vis de l'abattoir.

2.2 Traitement symptomatique à moyen terme

C'est un traitement destiné à lutter contre un ensemble de signe clinique 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 alunium +Kaolin(Aluminal),Pectine+Kaolin(Kaopectate)
- ❖ **Lutter contre la météorisation :**Neometeoryl,Rumigastryl
- ❖ **Lutter contre la déshydrations :**Lactate de Ringer ou glucose)
- ❖ **Lutter contre la bronchoconstriction :**Bio-Pulmone
- ❖ **Traitement mucolytique :** Bromhexine(Flubroninj)
- ❖ **Vitaminotherapie :** Vit C,vit E
- ❖ **Traitement hypocalcémiant :**Calcitonine

3.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 a favorisé l'élimination du toxique résorbé par l'organisme d'autre part à limiter toute résorption supplémentaire du toxique .

1.3.1 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 de diminuer au maximum la résorption transcutanée

REGLE DES « 15 » DE L'ELIMINATION DU TOXIQUE CUTANE
--

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 a 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

- ❖ **Lors de contamination respiratoire** : les principaux toxiques susceptible de contaminés les ruminants par voies respiratoires sont les gaz (CO, CO₂, NH₂ NH₂, NO, SO₃)

SUPPRIMER LA SOURCE TOXIQUE

METTRE L'ANIMAL A L'ABRI DU GAZ INCRIMINE A L'AIR LIBRE

- ❖ **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 A L'EAU, AU LACTATE DE RINGER OU
NACL à 0,9% (38°) PENDANT 20 à30 MIN**

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

Administration d'un anti inflammatoire non stéroïdien

- ❖ **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, il s'agit de vidange manuelle du contenu rumenal puis lavage du rumen a l'eau tiède (plantes toxiques) puis administré du foin humide (Ruminant).

- ❖ **Chez le chat** :

- De la xylazine (La dose pour le chat comme le chien est de 0.2mg/kg IV ou 0.45mg/KgIM).

- Attention la xylazine est un dépresseur cardio-respiratoire

- De l'eau oxygénée (H₂O₂ à 10%, 10-15mL PO renouvelable une fois après 15 min)

- Le chat supporte mal l'apomorphine, cela provoque des hallucinations et de l'agressivité
- L'apomorphine est par contre très efficace chez le chien
- Il est fortement déconseillé de faire vomir un animal qui a ingéré des hydrocarbures ou absorbé des caustiques, de plus on estime que seuls 60% du contenu gastrique sont rejetés.
- ❖ **Certaines espèces ne peuvent pas vomir** Attention aux Rongeurs, Lagomorphes, Ruminants, chevaux, Oiseaux, qui ne vomissent pas. Risque de lésions stomacales
- ❖ **Les vomissements sont contre indiqués lors :**
 - ✓ d'ingestion de fioul ou de mazout : Les hydrocarbures forment des gaz volatils dans le tube digestif (37°C)
 - ✓ Les tremblements intenses : Risque de fausses déglutitions
 - ✓ La gestation : car les vomitifs induisent des contractions de tous les muscles lisses y compris l'utérus
 - **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, émoullient).
 - ✓ Huile de paraffine
 - ✓ Sulfate de Sodium ou Sulfate de Magnésium
 - **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 voie biliaires

UN GRAMME DE CHARBON ACTIF PEUT ADSORBER JUSQU'A UN GRAMME DE TOXIQUE
--

ACCELERATION DE L'ELIMINATION DU TOXIQUE RESORBE

- ❖ **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 0,9%) ,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.

TRAITEMENT SPECIFIQUE =LES ANTIDOTES :

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 cout souvent élevé de l'antidote
- ❖ Cas d'intoxication ou l'antidote est indispensable :

Quelques exemples d'intoxications et leurs antidotes

INTOXICATION	ANTIDOTE
Scilliriose,laurierrose,digitale	Anticorps antidigitaliques
Organophosphorés,carbamates	Atropine
Nitrate, nitrite,chlorate	Bleu de méthylène
Plomb,Zinc,Cuivre	Calcium édétate de sodium
fer	Déféroxamine
strychnine	Diazepam
Arsenic,mercure ,or,	Dimercaprol
Cyanure	EDTA dicobaltique
Ethylenglycol ,méthanol	Ethanol
Monoxyde de carbone ,cyanure	Oxygene
Crimidine	VitamineB6
Toxique méthémoglobinisant	Vitamine C,Bleu de méthylène
Rodenticidesanticoagulants,anti-vit K	VitamineK1

MODE D'ACTION DES ANTIDOTE :

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

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

Trois modes d'actions sont envisagés

❖ **Modification de la pharmacocinetique du toxique**

- ✓ En neutralisant le toxique dans le sang, le rendant inerte et permettant son élimination rénale.
Ex :chélateur des métaux
- ✓ En inhibant une voie métabolique conduisant à un métabolite toxique Ex :ethanol
- ✓ En favorisant une voie naturelle de détoxication.Ex :N-acétylcysteine

❖ **Modification de la pharmacodynamie par compétition**

- Antagonisme spécifique Ex :Atropine
- Manipulation d'une constante d'affinité .Ex :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

B/DEUXIEME ETAPE :EXAMEN CLINIQUE ET NECROPSIQUE

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.

- ❖ **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 intoxications.
- ❖ **Durée d'évolution** : La durée d'évolution est en général beaucoup plus facile à apprécier et permet de distinguer des formes suraiguës (durée inférieure à 1h),aigue et subaiguë(1h et 48h) et chronique (supérieure a 48h)
- ❖ **Signes clinique et lésions dominantes** : Il est essentiel de classer les signes cliniques par ordre de fréquence décroissantes donc de déceler les signes cliniques et lésion dominante sur l'ensemble du troupeau (signes généraux, nerveux, cardio- vasculaire, respiratoires ...)

C/ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

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.

- 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 important à considérer tels que le logement, les locaux, traitement phytosanitaires.

D/PRELEVEMENTS

Certaines intoxications nécessitent la confirmation par le laboratoire

Les prélèvements en toxicologie vétérinaire

La suspicion d'intoxication, repose sur la confrontation des informations cliniques, nécropsiques et épidémiologiques, doit parfois être confirmée par le laboratoire.

Indication générale

1. Nature du prélèvement

- Lorsque le toxique est **connu** se rapporter a la fiche toxicologique correspondante
- Lorsque le toxique est **inconnu**

Les grands animaux		
Animal vivant	Vomissures Sang 20 à 30 ml de tubes héparinés Urine Lait (20 à 50ml) (Organochlorés) Phanères 20 à 30g	
Animal mort	Obligatoires Foies 100a 250g Contenu stomacal ou ruminai 0,5 à 1 Kg Rein (Un rein entier) Graisse 100 g Sang	Eventuels Urine si possible car souvent absente par relâchement des sphincters avant la mort Encéphale (partie ou totalité) Phanères 20 à 30g
Les petits animaux		
	Cadavre en entier	

2. Le conditionnement des prélèvements

- ✓ Les échantillons doivent être placés dans des poches ou flacons plastiques, le sac plastique poubelle, le gant de fouille sont déconseillés (fragilité non étanchéité).
- ✓ Si plusieurs prélèvements sont effectués mettre obligatoirement chaque prélèvement dans un emballage différent.
- ✓ Ne rien rajouter pas d'antiseptique pas de conservateur pas de fixateur
- ✓ Ne pas placer au contact direct de l'échantillon des matières absorbantes (coton hydrophile gaze tissu papier qui dessèchent les prélèvements).
- ✓ Fermer le flacon ou le sachet hermétiquement
- ✓ Identifier clairement chaque poche ou flacon de l'extérieur en utilisant des étiquettes ou grâce à des stylos indélébiles

3. Fiches des commémoratifs

Fondamentales et obligatoire pour le travail du laboratoire d'analyse

- ✓ Noms et adresses complètes du vétérinaire et du propriétaire de l'animal
- ✓ Identification de l'animal : espèce race âge sexe
- ✓ Nombre d'animaux atteints et morts

- ✓ Nature des prélèvements
- ✓ Dates d'apparition des symptômes et de la mort éventuelles
- ✓ Description des symptômes et lésions constatées

3. L'envoi des échantillons

L'envoi doit effectuer le plus tôt possible

- ✓ Placer les échantillons dans une boîte en polystyrène
- ✓ Entourer les échantillons de substances absorbantes ou a défaut une boîte en carton rigide
- ✓ Placer à l'extérieur du colis la fiche de commémoratifs

4. Prélèvements complémentaires

- ✓ Echantillons d'aliment
- ✓ Aliment sec granulés poudre 1kg environ
- ✓ Aliment frais herbe fourrage 2kg environ

Attention : les végétaux frais moisissent et se putréfient rapidement dans un emballage plastique étanche les mettre dans un sachet de papier ordinaire

- ✓ Ensilage pulpes : 2kg environ

Attention : Ces prélèvements fermentent rapidement ne pas les mettre dans des gants de fouille mais dans des sachets plastiques solides non complètement rempli et en ayant éliminé l'air avant la fermeture.

- ✓ Paille foin 0,5 Kg environ

5. Echantillons pour examen histologique

- ✓ Réalisés sur les tissus et organes très frais sous forme de cube de 0,5 à 1cm de coté au maximum.
- ✓ Placer les échantillons dans un liquide de fixation : formol a 10%
- ✓ Utiliser 20 volumes de fixateur pour un volume d'échantillon
- ✓ Ne jamais fixer un prélèvement congelé

6. Prélèvements particuliers

- ✓ Echantillons de plantes pour identification

Plante fraîches

Récolte

- ✓ Plante entière pour les petits sujets
- ✓ Rameau feuillé avec inflorescence pour les grandes plantes et les arbres

Traitement

- ✓ Etaler la plante surtout les feuilles sur du papier journal séparer chaque échantillon
- ✓ Mettre l'ensemble entre deux plaques de carton rigide réunies par du scotch
- ✓ Si organe volumineux racines fruits ne pas les écraser les mettre dans un sachet plastique puis dans un emballage carton

Plantes sèches

Prélèvements dans plusieurs bottes une poignée de plantes en prenant soin de ne pas casser les rameaux ni de détacher les feuilles mettre dans une boîte en carton rigide

- ✓ Dans tous les cas joindre une fiche de commémoratifs : Lieu et date de la récolte, condition de la récolte, répartition de la récolte, symptômes et lésions, traitement phytosanitaire éventuellement effectués En effet certains d'entre eux augmentent l'appétence de certaines plantes toxiques

7. Echantillons pour examen mycologique et recherche de mycotoxine

Aliments : 0,5 Kg

Foin

- ✓ Dans la balle parallélépipédique prendre une tranche intérieure
- ✓ Dans les grosses balles rondes prendre une partie externe une en zone centrale et une en zone moyenne 50cm du bord externe

Ensilage et granulés

- ✓ Prélever les parties moisies et noter l'emplacement dans le silo leur couleur leur importance

8. Echantillons dans les cas de pollutions des eaux avec mortalité de poissons

A/Prélèvement d'eau

- ✓ Choix des points de prélèvements

-Dans un cours d'eau



- ✓ 50 mètres en amont du pont d'accident départ de la mortalité
 - ✓ Au point de mortalité :
 - Dans l'effluent suspect
 - Dans le cours d'eau au point de déversement de l'effluent
 - ✓ 50 mètres en aval de l'accident
- Les prélèvements se font mieux au milieu du courant à mi profondeur ; Parfois nécessité de prélèvements de surface (hydrocarbure) ou de fond, vase sédiments, (produits lourds
- Dans un plan d'eau
- Prélever aux points de mortalité et de rejets suspects ainsi qu'un endroit éloigné
- ✓ Volume
- Chaque prélèvement d'eau au minimum 2 litres, de vase 1 litre en bouteilles ou en flacons de verre ou de plastique a goulot large pour permettre un prélèvement rapide et non sélectif
- ✓ Identification

Chaque échantillons doit être identifié avec précision quant au lieu a l'heure du prélèvement

Remarque : pour l'analyse bactériologique sur l'eau utiliser obligatoirement des flacons stériles .

B/Prélèvements de poissons

Deux points importants

-Nécessité d'avoir des poissons frais à leur arrivée au laboratoire

-2a3kg minimum poisson de grande taille de préférence

Placer les poissons dans des sachets plastiques

Même conditionnement que les autres prélèvements mais avec réserve de froid obligatoire

✓ Fiches de commémoratifs très précises

-Enquête sur le terrain indispensable

-Renseignements concernant : le cours d'eau largeur courant

La mortalité espèces touchés en précisant si les invertébrés et les végétaux sont atteints

L'effluent suspect type d'industries

-Faire un croquis des lieux

C/Prélèvements concernant le dopage du cheval et visite d'achat

- Faire un prélèvement de sang

3 tubes de 10ml sur tubes héparinés sous vide si contre-expertise probable ajouter 2 tubes complémentaires

Ne jamais congeler

Conserver a +4C avant l'envoi

- Si besoin : prélèvement d'urine uniquement de miction naturelle diurétique à proscrire

50ml si con si contre-expertise possible ajouter 50ml ajouter 5à ml

Ne pas ajouter de conservateur

Conserver a +4C avant l'envoi

- Même conditionnement et même modalités pour envoi que pour les autres prélèvements

PARTIE 2 : TOXICOLOGIE SPECIALE

CHAPITRE 1 : INTOXICATION PAR LES PESTICIDES (insecticides et herbicides)

Pesticide est un mot général qui décrit de nombreux groupes d'insecticides, de fongicides, d'herbicides, de produits chimiques de jardin, de désinfectants ménagers et de rodenticides qui servent à la fois à détruire et à protéger contre les parasites animaux et végétaux des plantes et de détruire les organismes indésirables présents dans les espaces végétalisés ou non .Ils provoquent des dommages aux denrées alimentaires, aux produits agricoles, au bois et aux produits ligneux, ou des aliments pour animaux. Sont également inclus les régulateurs de croissance des plantes, les défoliants, les dessiccants, les agents réduisant le nombre de fruits ou évitant leur chute précoce, et les substances appliquées avant ou après récoltes pour empêcher la détérioration des produits pendant leur stockage ou leur transport.

Les pesticides organiques sont en général classés en trois grands groupes : Organochloré, Organophosphoré , Carbamate et pyréthriinoïdes.

il y a de multiples familles.

On distingue cinq groupes principaux : - Les insecticides, acaricides, nématocides. - Les rodenticides. - Les herbicides. - Les fongicides. - Les hélicides (mollucides).

I.INTOXICATION PAR LES INSECTICIDES ORGANOCHLORÉS

Les insecticides organochlorés sont les premiers insecticides développés dans les années 1940 Ce sont des composés organiques de synthèse, de structure très variés, mais possèdent toutes un ou plusieurs atomes de chlore. Ce sont des produits très stables qui persistent dans le sol, l'eau et les aliments. Utilisés pour lutter contre les insectes parasites des animaux et des végétaux. Ils sont susceptibles de provoquer des intoxications à symptomatologie nerveuse chez les mammifères.

Ils comportent de nombreux représentants :

DDT,rothane,méthoxychlore,lindane,chlordane,taxaphene ,aldri, ,heptachlore dont la plupart ont été abandonnés depuis longtemps à cause de leur effet néfaste sur la nature , seul le lindane est encore utilisé de nos jour .

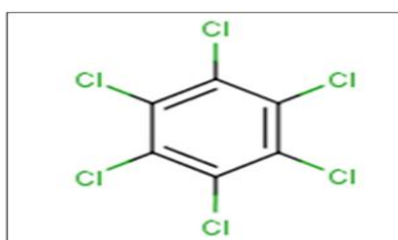


Figure1 : Structure chimique des organochlorés

Lindane

1. Usage : Usage pharmaceutique chez les animaux de compagnie (solution externe, shampoings, solution et suspension auriculaire, pommade).

2. Circonstances d'intoxication :

- Les intoxications d'origine accidentelle surviennent lorsque des animaux domestiques (bovins notamment) ont accès à des préparations phytosanitaires qu'ils lèchent ou ingèrent.
- Les intoxications d'origine thérapeutique se manifestent lors de surdosage, ou quand des animaux traités pour des ectoparasitoses lèchent leur pelage ou leur toison, voire ingèrent directement une partie de la solution insecticide, administrée par exemple sous forme de bains.

3. Toxicité :

Espèce : Les chats, les poissons et les abeilles sont particulièrement sensibles.

Forme d'utilisation : La DL50 est particulièrement basse lorsque le produit est sous forme huileux ce qui facilite sa résorption (très liposolubles).

4. Pathogénie : Chez les insectes et chez les mammifères, les organochlorés provoquent des troubles du fonctionnement du système nerveux (hyperexcitabilité ou dépression du SNC) par perturbation de la conduction de l'influx nerveux (inhibition de la libération du GABA, et modification de la perméabilité membranaire) d'où la symptomatologie de type nerveuse et neuromusculaire. Chez le chien, singe et lapin, le DDT peut provoquer une fibrillation cardiaque probablement par sensibilisation du myocarde aux catécholamines.

5. Symptômes :

5.1 Intoxication aiguë : chez les Ruminants : Temps de latence de quelque minute à quelque heure après l'absorption selon la dose ingérée. L'animal devient craintif, hypersensible voire agressif. Tremblements, fasciculations 30 faciales puis généralisées, conduisant à des contractions cloniques des muscles cervicaux puis des membres antérieurs et postérieurs (opisthotonos). On note du ptyalisme (salive écumeuse), mâchonnement, incoordination motrice, parfois des postures anormales.

Evolution vers des crises de convulsion à la fois clonique et tonique intermittente avec période de pédalage. L'animal grince les dents, gémit, présente du nystagmus. Hyperthermie (due aux convulsions/perturbation des centres nerveux thermorégulateurs). Mort dans les 24-36h après le début des symptômes.

Les signes digestifs très rares, parfois vomissement (dû à l'irritation de la muqueuse digestive).

Remarque : Chez quelques animaux on trouve des symptômes dépressifs : faiblesse, répugnance à se mouvoir, inappétence, amaigrissement, déshydratation et mort.

5.2 Intoxication chronique :

Phase initiale atypique :

Interruption du cycle œstral, diminution de la lactation, chute de ponte, anorexie et perte de

poinds. Après quelque jour : Apparition des tremblements évoluant à des convulsions de plus en plus fréquentes et sévères et finalement arrêt respiratoire et mort de l'animal.

6. Lésions :

Les lésions sont non spécifiques :

Lors d'intoxication aiguë: Le cadavre est parfois sale, contusionné, écorché. Congestion généralisée ; intestinales, cardiaques et pulmonaires. Lors d'inhalation du Lindane, on constate un exsudat teinté de sang dans les bronches, bronchioles et alvéoles. Congestion et œdème cérébral et médullaire.

Lors d'intoxication chronique : Lésions semblables, mais s'accompagnent d'un amaigrissement proportionnel à la durée d'évolution du syndrome, dégénérescence hépatique et rénale.

7. Diagnostic :

Le diagnostic s'appuie sur les éléments étiologiques et anatomo-cliniques.

Diagnostic différentiel : Les encéphalites infectieuses, listériose, rage, convulsions chez les carnivores, insecticides organophosphorés (signes nerveux + perturbations végétatives).

Plomb (cécité + signes digestifs).

Diagnostic de laboratoire : il consiste à identifier et à doser, après extraction, les divers insecticides organo-chlorés dans l'organisme de l'animal (grâce surtout à des méthodes chromatographiques en phase vapeur). Les tissus et les liquides qui doivent être prélevés à ces fins sont le tissu adipeux (graisse péri rénale par exemple), le tissu nerveux (encéphale) ou éventuellement du lait.

8. Traitement :

Pas de traitement spécifique : il est purement symptomatique et éliminatoire.

- Suppression des convulsions : légère anesthésie (barbiturique) ou un diazépam chez les carnivores. Xylazine : Chez les ruminants. Borogluconate de calcium en IV qui neutraliserait les effets des perturbations ioniques dues au DDT chez les petits ruminants.

- Surveillance de la respiration et du cœur : Analeptique cardiorespiratoires.

- Limitation de l'augmentation de la température : Bains et douches froides.

- Limitation de l'absorption du toxique :

➤ Si contact tégumentaire : eau savonneuse.

➤ Si ingestion (récente) : charbon actif, lavage gastrique, purgation.

II.INTOXICATION PAR LES INSECTICIDES ORGANOPHOSPHORÉS ET CARBAMATES

1. Usage

Les organophosphorés et carbamates sont des biocides destinés à détruire les insectes : largement utilisés en agriculture et en santé communautaire (lutte anti vectorielle), ils sont également présents dans l'environnement domestique sous forme de spécialités contre les poux, de médicaments vétérinaires, d'insecticides ménagers, de produits de jardinage ou encore de xyloprotecteurs. Ils représentent la famille de produits phytosanitaires la plus souvent responsable d'effets sur la santé.

2. Mode d'action

Ce sont en effet des substances puissamment toxiques pour le système nerveux central et/ou périphérique : inhibition des cholinestérases pour les organophosphorés et les carbamates, action sur le canal sodique pour les pyréthrinoïdes de synthèse, interaction avec le récepteur de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) pour le fipronil, blocage des récepteurs nicotiniques pour l'imidaclopride. Leur neurotoxicité explique à la fois leur efficacité sur les insectes et leurs effets toxiques chez l'homme.

Des évolutions réglementaires récentes sont à l'origine du retrait de nombreuses substances actives, notamment organophosphorées et carbamates. Classe bénéficiant du meilleur rapport efficacité/toxicité, les pyréthrinoïdes sont les insecticides actuellement le plus souvent employés dans les formulations à usage agricole et vétérinaire, mais aussi dans les préparations à usage domestique. Les nouvelles molécules, fipronil et imidaclopride, pourtant intéressantes du point de vue de la sécurité des opérateurs, ont subi d'importantes restrictions d'emploi en raison d'effets délétères supposés sur les populations d'abeilles. Pour chacune de ces grandes familles d'insecticides sont successivement passés en revue la toxicocinétique, le mode d'action à l'échelon biochimique et les effets toxiques décrits chez l'homme dans les principaux contextes d'exposition : incidents et accidents en milieu domestique, intoxications suicidaires par ingestion de fortes doses et exposition professionnelle (accidents aigus et effets à long terme)

Les insecticides de la famille des organophosphorés et les carbamates ont des structures chimiques différentes mais possèdent en commun des propriétés inhibitrices des cholinestérases. En effet ils agissent en bloquant l'acétylcholinestérase, dont le rôle est de dégrader l'acétylcholine (ACh). Cette inhibition entraîne une accumulation de ce neuromédiateur au niveau synaptique et conduit à une stimulation excessive des récepteurs muscariniques et nicotiniques. Le sulfate d'atropine est un antidote efficace

1) Structure et classification chimique :

Les insecticides de la famille des organophosphorés et les carbamates ont des structures chimiques différentes

Les Organophosphorés : Ils ont la même structure de base. Il s'agit d'ester d'alcools avec l'acide orthophosphorique ou avec l'acide thiophosphorique Exemple: Dichlorvos, Diazion, Malathion.

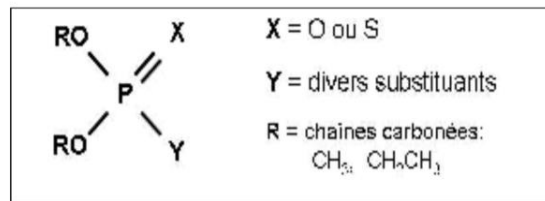


Figure 2 : Structure des organophosphorés

Les Carbamates :

Les Carbamates sont des esters de l'acide méthyle carbamique, ayant la structure commune suivante : R: chaîne hydrocarbonée (ester), ou un métal (sel)

Esters et amides de l'acide carbamique. Exp: Carbaryl, Propoxure, Carbofuran.

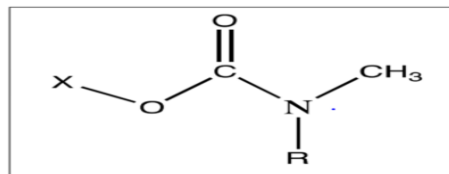


Figure 3 : Structure des carbamates

2) Propriétés physico-chimique :

- Stabilité très faible dans l'eau
- Très soluble dans la plus part des solvants organiques et dans les lipides d'où pénétration percutanée.
- Volatilité élevée ce qui entraîne une pénétration respiratoire aisée.
- Faible stabilité chimique d'où leur faible rémanence dans les milieux extérieurs et dans les organismes vivants.

3) Métabolisme :

❖**Absorption** : Pénétration aisée par toutes les voies d'absorption : digestive, pulmonaire et cutanée.

❖**Distribution** : La liposolubilité conditionne en partie la distribution dans l'organisme notamment l'affinité pour les tissus riches en lipides (tissu nerveux)

Activité toxique.

Les tissus adipeux

Le foie : où ils subissent des biotransformations intenses.

❖**Biotransformation :**

a. Oxydation:

Surtout dans le foie (système enzymatique microsomaux). Les réactions de désulfuration oxydative transforment les organophosphorés soufrés en dérivés oxydés qui représentent la forme active et toxique.

Exp: le Parathion est oxydé en Paraoxon (en présence de la thiophosphate oxydase). Le Paraoxon possède une activité anticholinestérasique 1000 fois supérieure par rapport à celle du Parathion : (il s'agit donc d'une activité métabolique).

Par voie de conséquence, les organophosphorés soufrés ne deviendront actives et toxiques qu'après une activation métabolique qui se fait de façon progressive.

b. L'hydrolyse:

Les réactions d'hydrolyse aboutissent à des métabolites beaucoup moins toxiques que les composés de départ. Se sont des réactions de détoxifications vraies. Elles s'effectuent grâce à des estérases de différents types ou à des amidases et se localisent surtout au niveau du foie, le plasma et dans le tube digestif à moindre degrés.

c. Conjugaison:

Les glucurono-conjugaison et sulfo-conjugaison aboutissent en générale à une inactivation et élimination rapide des dérivés conjugués.

◆ Elimination :

- Essentiellement sous forme dégradée (biotransformation)
- Surtout par voie urinaire (beaucoup moins par voie biliaire)
- Très rapide : 48h après administration, 90% de la dose absorbée est éliminée.
- Elimination galactophore : faible, de courte durée.

En résumé le métabolisme des organophosphorés et carbamates est rapide et intense. Se sont des composés non cumulatifs, facilement dégradés et éliminés, ce qui explique leur durée d'action relativement courte (ce qui n'est pas un avantage sur le plan économique), brièveté d'évolution des intoxications et le taux faible de résidus retrouvés dans l'alimentation. Ce qui justifie le remplacement des insecticides organochlorés par les insecticides organophosphorés et carbamates, aussi bien sur le plan phytosanitaire que sur le plan vétérinaire.

II- Etiologie :

1) Circonstances d'intoxication:

Touche surtout les ruminants plus particulièrement les Bovin et Ovin.

A- Intoxications accidentelles :

- L'ingestion directe de produit ou de préparations insecticides.
- La distribution par erreur dans l'alimentation à la place des condiments minéraux.
- L'exposition des animaux aux pâturages à un traitement phytosanitaire effectué sur une culture voisine surtout lors de traitement aérien mal conduit.

B- Intoxication d'origine thérapeutique :

- Lors de traitement antiparasitaire interne.
- Lors de traitement antiparasitaire externe.

La majorité des accidents sont retrouvés lors des traitements de l'hypodermose bovine (pouren), (boucle d'oreille imprégnée d'insecticides). Collier insecticides chez le chat (ne pas utiliser les colliers des chiens pour les chats ou les colliers de grands chiens pour les petits chiens). Pour on Colliers pour différentes taille de chien

2) Toxicité et facteurs de variation :

La toxicité des organophosphorés et des carbamates est très variable selon les dérivés considérés :

- Les insecticides hautement toxiques: DL50 chez le rat est <50mg/Kg: parathion, dichlorvos, carbofuran, aldicarb.
- Moyennement toxique: DL 50 chez le rat est comprise entre 50-500mg/Kg : carbaryl, popoxur, fenthion.
- Faiblement toxique : DL 50 chez le rat est >500mg/Kg : malathion, cruformate.

➤ Facteurs de variation liés à l'animal :

a) Espèce :

- Chez les carnivores, le chat est plus sensible que le chien d'où un dosage plus faible d'Organophosphorés dans les colliers insecticides 3% contre 9% chez le chien.
- Chez la volaille la sensibilité est relativement élevée au Dichlorvos et il est contre indiqué chez cette espèce.

b) Race :

- La race charolaise et ses croisements subissent la majorité des accidents.

Chez les chiens, le lévrier semble particulièrement sensible aux colliers insecticides à base d'Organophosphorés.

c) Sexe :

Chez les bovins, les femelles seraient plus sensibles que les males à certain organophosphorés.
Exemple : Parathion.

d) Age :

Les jeunes sont nettement plus sensibles que les adultes.

La dose minimale toxique chez le veau est de 20mg/Kg et chez le bovin adulte, elle est de 100mg/Kg pour le malathion.

Cette sensibilité pouvant s'expliquer par:

Les possibilités de détoxification inférieure chez les jeunes mais surtout un taux de cholinestérase inférieur, correspondant à 60% de celui de l'adulte.

➤ Facteurs de variation liés à l'environnement :

. La température élevée augmente le risque d'intoxication en provoquant une volatilisation plus importante permettant une pénétration par voie respiratoire.

La stagnation de l'air favorise également les intoxications en entraînant une augmentation de la concentration locale de l'insecticide.

Sur le plan pratique, les locaux surchauffés, non ventilés constituent des conditions favorisant des accidents toxiques.

III- Symptômes :

1) Intoxication aiguë ou suraiguë : plus fréquentes

a) Syndrome muscarinique:

Stimulation exagérée du système parasympathique :

- Augmentation des sécrétions : salivation, jetage, larmoiement, sudation
- Myosis.
- Signes digestifs : vomissement, colique, diarrhée profuse (Augmentation du péristaltisme et des sécrétions digestives).
- Signes respiratoires : dyspnée, toux (broncho-constriction + augmentation des sécrétions bronchiques).
- Signes cardiaque (bradycardie).
- Incontinence urinaire (relâchement des sphincters).

b) Syndrome nicotinique:

Secondaire, mais peut se superposer avec les signes muscariniques:

- Troubles neuromusculaires: (hyperstimulation des récepteurs nicotinique des plaques motrices).

Il y a d'abord : Stimulation: fasciculation d'abord localisée à la face, paupière, langue avec généralisation progressive.

Contractions musculaires involontaires → démarche raide → hypertonicité musculaire → tétanisation.

Ensuite à mesure que l'acétylcholine s'accumule dans les jonctions neuromusculaires →

Dépression de l'activité musculaire, faiblesse musculaire + paralysie.

c) Troubles du S.N.C:

Varié avec l'espèce voire avec l'individu :

Soit dépression: grands animaux (prostration, coma)

Soit excitation nerveuse: carnivores domestiques.

Evolution mortelle en 1-5 jours. Souvent dans les 48h due à l'insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxie, asphyxie, coma, paralysie des mouvements respiratoires, broncho constriction et parfois œdème pulmonaire.

Lors d'évolution favorable : la récupération complète nécessite plusieurs semaines.

d) Variation du tableau clinique:

- En fonction de la dose et de la voie d'absorption.

- En fonction du dérivé en cause :

Les Organophosphorés non soufrés provoquent une intoxication à temps de latence court (quelque heure), durée d'évolution limitée (24h).

Les Organophosphorés soufrés ont un temps de latence plus long jusqu'à 48h et une durée d'évolution de plusieurs jours.

Le coumaphos et autres insecticides systémiques entraînent des signes digestifs très marqués avec diarrhée hémorragique et tétanisation musculaire importante

- En fonction de l'espèce :

Le cheval : les symptômes digestifs tjrs très sévères.

Les carnivores : plus souvent signes d'hyperexcitation.

2) Intoxication retardée :

Plusieurs jours à plusieurs semaines après exposition.

a) Neurotoxicité retardée :

Lors du traitement du varron, réaction inflammatoires dues à la mort des larves dans le canal rachidien (troubles nerveux et digestifs).

Caillot sanguin intra rachidien, manifestation d'hypersensibilité allergique : libération massive d'Ag par les larves mortes.

b) Les réactions allergiques :

Les dermatoses allergiques (collier à base de dichlorvos, carbamate (propoxure + flumethrine,.....)

c) Les effets embryotoxiques:

Effets tératogènes.

Résorption fœtale.

Hypertrophie fœtale et placentaire.

IV- Diagnostic :

Repose sur trois éléments :- Signes cliniques.- Commémoratifs.- Diagnostic de laboratoire : ce dernier est de type indirect, vue la dégradation rapide des Organophosphorés et carbamates.

Il consiste à apprécier le degré d'inhibition des cholinestérases de l'animal suspect par la mesure de l'activité cholinestérasique de l'encéphale ou du sang, qui repose sur la réaction d'hydrolyse de l'acétylcholine.

Acétylcholine + eau choline + Acide. Acétique Cholinestérase

→ Evaluer la vitesse d'hydrolyse d'une quantité connue d'acétylcholine et la comparer à un témoin normal.

V- Traitement :

1) Traitement spécifique :

En relation directe avec le mécanisme d'action des Organophosphorés et carbamate :

s'effectue en deux fronts :

- Combattre les effets de l'accumulation de l'acétylcholine →

ATROPINE (atropine sulfate : 0,5-1mg/Kg le 1/4 de la dose en IV. 3/4 en IM ou en S/C. répéter tout les 3-4 heures pendant 1-2 jrs jusqu'à atropinisation (bouche sèche, mydriase, tachycardie).

- Lever l'inhibition des cholinestérases par l'administration des réactivateurs des cholinestérases. Ce sont des molécules qui présentent un groupe oxime (R -CH = N-OH), ces produits entraînent l'hydrolyse de la liaison enzyme-organophosphoré et formation de complexe oxime-organophosphoré.

Ex: Pralidoxime CONTRATHION® 20mg/kg en IV deux fois /jr.

2) Traitement symptomatique et éliminatoire :

- Anticonvulsivant : diazépam, barbiturique.

- Analeptique cardio-respiratoire.

- Lavage (eau+savon) si contamination cutanée

III . INTOXICATION PAR LES PYRETHRINES ET LES PYRETHRINOIDES DE SYNTHESE

Groupe majeur d'insecticides développés à partir des années 1970 comme alternative aux molécules plus anciennes (organochlorés, organophosphorés, carbamates...), dont l'écotoxicité commençait à être dénoncée. Ils représentent 30% du marché mondiale des insecticides

Les pyrèthrine et les pyrèthrinoides sont des molécules à propriétés insecticides et acaricides

1. Définition des pyrèthrine :

Les pyrèthrine sont un ensemble de substances dérivées des fleurs de pyrèthre de Dalmatie ou de certains chrysanthèmes.



Figure 1 : Le pyrèthre de Dalmatie
(*Tanacetum cinerariifolium*)



Figure 2 : Chrysanthème insectivore
(*Chrysanthemum cinerariifolium*)

2. Définition des pyréthrinoides

Les pyréthrinoides sont le fruits de synthèses chimiques complexes reproduisant la structure et l'action biologique de molécules naturellement présentes dans une variété de chrysanthème dont la structure générale est similaire aux pyréthrines.

Les pesticides pyréthrinoides synthétiques ont un pouvoir insecticide agissant par contact et ingestion sur une gamme très étendue d'insectes, sur toutes les cultures et à doses très faibles.

Les pesticides pyréthrinoides largement utilisés en agriculture, ils sont également présents dans notre environnement quotidien comme principes actifs de spécialités antipoux ou de médicaments vétérinaires et comme matières actives d'insecticides ménagers, produits de jardinage ou encore xyloprotecteurs.

3. Origine

3.1 Naturels : d'origine végétale, contenues dans le pyrèthre. Cette plante renferme un mélange de 6 esters de l'acide cyclopropane carboxylique : pyrethrines(I, II) et cinerines (cinerina I ,II) jasmolina I,II, dont la plus puissante est la pyrèthrine I. Extraits à partir du pyrèthre séché ou les fleurs du chrysanthème (*Chrysanthemum cinerariae folium*).

Le pyrèthre appartient à la famille des Astéracées, (*Tanacetum cinerariifolium* ou *Chrysanthemum cinerariifolium*) est une vivace herbacée rustique à feuilles de cinéraire. Elle forme des touffes d'une cinquantaine de centimètres de hauteur avec des tiges portant des groupes de fleurs en capitules mesurant environ 4 cm de diamètre chacune, Ses fleurs sont composées de pétales blanches avec un cœur jaune. Elles ressemblent d'ailleurs à peu de chose près aux marguerites.

La floraison ne se produit que lorsque la plante est en altitude (1500 mètres minimum) .

Les pyréthrines sont très efficaces contre les insectes, mais étant photolabiles, leur persistance dans l'environnement est limitée

3.2 Synthétiques : Analogues synthétiques des alcaloïdes naturels que l'on peut extraire de la fleur jaune de *Chrysanthemum cinerariaefolium* , possédant un noyau structural similaire à celui des pyréthrines mais qui, en général, se dégradent moins rapidement dans l'environnement et maintiennent donc leur efficacité pendant une période de temps accrue.

4. Structure chimique et classification

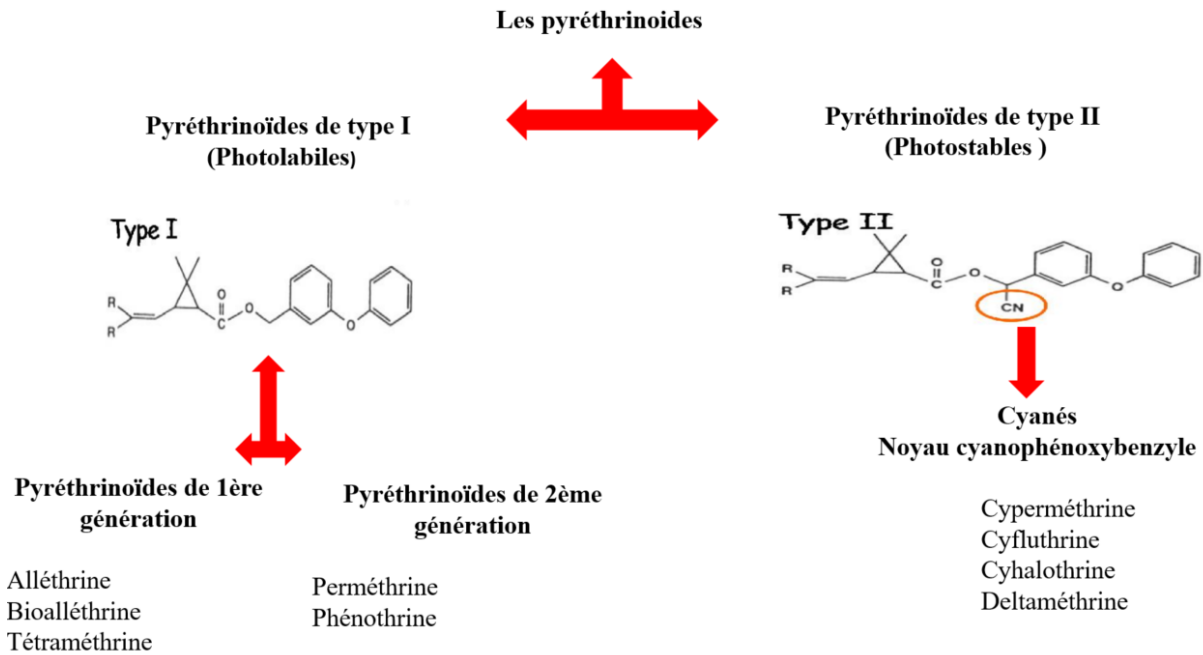


Figure 3 : structure chimique et classification des pyréthrinoides

5. Propriétés physico chimiques

Les pyréthrines et les pyréthrinoides se caractérisent par trois propriétés physico chimiques essentielles :

5.1 La liposolubilité avec une affinité pour le système nerveux central, le tissu adipeux et le foie ce qui explique sa neurotoxicité

5.2 Absence de volatilité ce qui limite les modes de pénétration contrairement aux organophosphorés et des carbamates

5.3 Instabilité chimique à l'oxydation et à l'hydrolyse ce sont des molécules instables a la lumière surtout les Pyréthrine de 1ere génération avec une dégradation très rapide chez les animaux supérieurs et une absence d'accumulation dans l'environnement

6. Usage

6.1 Usage agricole

Le traitement : Des céréales, des cultures légumières, des arbres fruitiers

6.2 Usage thérapeutique

Antiparasitaire externe; les aérosols, shampooings et lotions destinés au traitement de la gale et des pédiculoses les spécialités vétérinaires contre les tiques, les puces et autres ectoparasites des animaux (collier ,poudre ,lotion et spray)

6.3 Usage domestique

Insecticides ménagers

6.4Sante publique

Lutte anti vectorielle dans les pays du tiers-monde (trypanosomiasés, paludisme, fièvre jaune, filarioses, maladie de Chagas)

7. Mode d'action

Les pyrethrines et pyréthrinoides ont une action nerveuse centrale et périphérique, ils entraînent l'inhibition de la fermeture des canaux sodiques membranaires des cellules nerveuses et blocage des récepteurs au GABA du système nerveux central.

8. Signe clinique

Temps de latence	Signe clinique
Quelques minutes a quelques heures	Ptyalisme Tachycardie Polypnée Diarrhée
Durée d'évolution	Ataxie, tremblements et convulsions tonocloniques continues
Récupération en quelques jours	

9. Lésions

Les lésions sont non spécifiques ; congestions généralisée, dégénérescences hépatique et rénale

10. Diagnostic

Le diagnostic est direct par l'identification et le dosage de la molécule incriminée grâce à HPLC sur différents prélèvements : de sang, contenu stomacal, foie, rein, cerveau et de peau.

11. Traitement

Pas de traitement spécifique

11.1Traitement symptomatologique :

- Lutter contre les tremblements et les convulsions
- Lutter contre les hypersécrétions
- Réhydratation

11.2Traitement éliminatoire :

- Lavage cutané (exposition cutanée)
- Charbon actif (exposition orale récente)
- Diurèse forcée neutre

CHAPITRE 2 : INTOXICATION PAR LES HERBICIDES

1. Définition

On appelle herbicide un produit phytosanitaire, naturel ou de synthèse, destiné à éliminer les végétaux nuisible ou parasites des cultures . Les herbicides font partie de la famille des pesticides.

2. Classification

On classe les herbicides en deux catégories les dérivés minéraux et les dérivés organiques

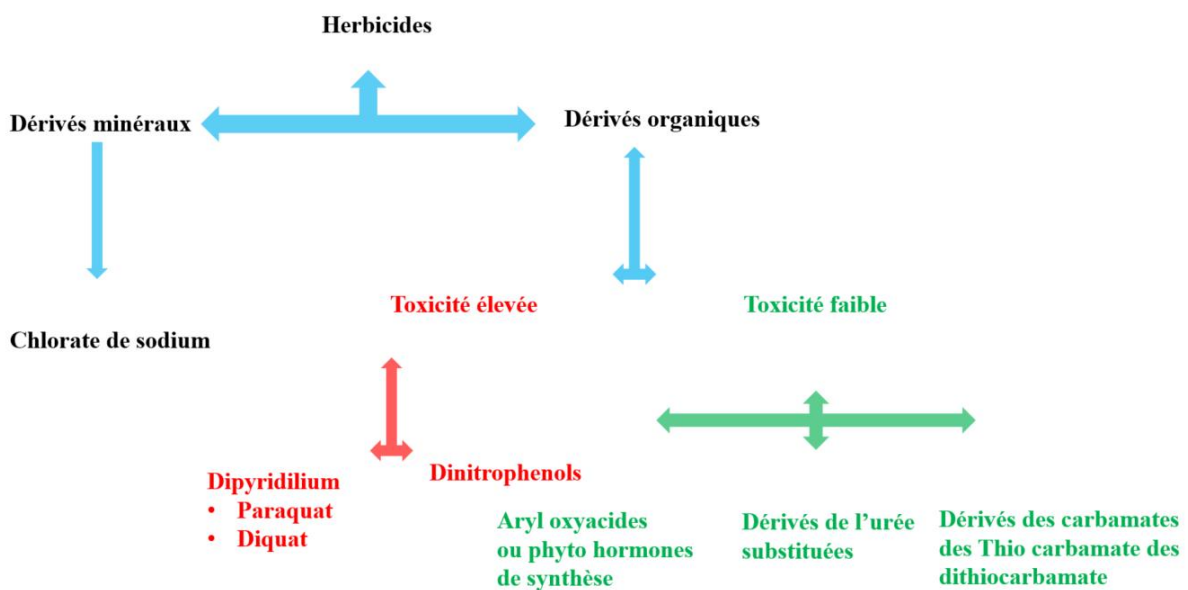


Figure1 : Classification des herbicides

A Les dérivés minéraux

I .Le chlorate de sodium (Na ClO₃) :

1. usage

Désherbant total des zones non cultivées très utilisé par les particuliers et les services de voirie notamment dans les allées et les chemins, le long des voies ferrées, son action herbicide dure 3 à 5 mois. Il se présente sous forme de poudre cristalline blanche très soluble dans l'eau

2. Circonstance d'intoxication

La saveur salée appétente du chlorate en fait un produit très appétant surtout pour les ruminants qui s'intoxiquent accidentellement par ingestion de plante venant d'être traitées ou en consommant volontiers dès que des sacs se trouvent à leur portée. De plus ces cristaux persistent longtemps sur le sol et sont donc facilement ingérés par les chiens attirés par leur goût.

4. Mécanisme d'action

Le chlorate a une action caustique sur la peau et les muqueuses digestives, une action hémolisante et méthémoglobinisante , son caractère fortement oxydant transforme l'hémoglobine en méthémoglobine, dont l'atome de fer sous forme de Fe^{+3} est incapable de transporter l'oxygène.

5. Signes cliniques

Temps de latence	Signes cliniques (intoxication aigue)
Quelques minutes à quelques heures	Météorisation Diarrhée Colique
Durée d'évolution	Polypnée, dyspnée et cyanose Tachycardie
Mort en quelques heures à quelques jours	Sang brun chocolat Urine café Prostration et convulsions Méthémoglobinémie et anémie Hémoglobinurie

Lors d'intoxication subaiguë ou chronique les symptômes observés sont : anorexie, amaigrissement, ictère hémolytique et insuffisance rénale (anurie et albuminurie)

6. Lésions

A l'autopsie des lésions caractéristiques d'un toxique methemoglobinisant sont observés : gastro-entérite, cyanose de la langue et des muqueuses, sang brun chocolat et épais, congestion de la rate, du foie et des poumons, coloration brun grisâtre de l'ensemble des tissus, dégénérescence graisseuse du foie et des reins (uniquement en cas d'intoxication subaiguë ou chronique).

7. Diagnostic

Le diagnostic est direct par l'identification et la présence du toxique dans le contenu stomacal et les urines après extraction alcaline et réaction colorimétrique et le dosage de la méthémoglobine dans le sang par spectrophotométrie

8. Traitement

Traitement symptomatique

Lutter contre les convulsions (xylazine, thiopental)

Lutter contre la diarrhée, les coliques et la météorisation

Analeptique respiratoire

Traitement éliminatoire

Charbon actif

Diarrhée forcée neutre

Traitement spécifique

Bleu de méthylène (en solution à 4%) par voie IV à la dose de 10ml /Kg

acide ascorbique (vitamine C) en solution) 20% à la dose de 5à10 ml/Kg par IV avec répétitions si nécessaire

Chez les petits animaux et l’homme : exsanguino-transfusion

B Herbicides organiques

I.Dipyridiliums (Paraquat et diquat)

1. Usage

Herbicides ammonium quaternaire actifs sur les dicotylédones et les graminées utilisés principalement dans le désherbage des vergers, des vignes et de la luzerne et le defanage des pommes de terre.

Ils se présentent sous forme de solides cristallins blanc hydrosolubles, possédant des propriétés caustiques marquées. Ces composés à fonction ammonium quaternaire sont très facilement réduits notamment le paraquat, puissant accepteur d’électrons. La réduction donne lieu à des radicaux libres responsables de leur action herbicide et toxique.

2. Circonstances des intoxications

Ingestion accidentelle du produit phytosanitaire par négligence comme le cas d’une pulvérisation accidentelle de pâturages avoisinant des zones traitées, d’une mise à l’herbe précoce ou d’animaux s’échappant a la vigilance du propriétaire.

1. Mécanisme d’action

Ces herbicides ont une action caustique sur les muqueuses (buccale, pharyngée digestives) et la peau. Ils présentent également une action cytotoxique pulmonaire.

4. Signes cliniques

Temps de latence	Signes cliniques
Quelques minutes à quelque heure	Ptyalisme Dysphagie Ulcères et œdèmes buccaux
Durée d’évolution	Diarrhée et coliques Abattement ou hyperesthésie Polypnée, dyspnée, toux et cyanose
Mort en quelques semaines	

Si l’animal survit à la phase aigüe, il se développe dans les 2 à10 jours une fibrose pulmonaire irréversible et fatale lors d’intoxication avec le paraquat et une grave néphrite épithéliale lors d’intoxication avec le diquat.

5. Lésions

Les lésions sont non spécifiques : œdème pulmonaire associé à un encombrement spumeux, érosion et ulcères buccaux, gastro-entérite, dégénérescence hépatique et rénale

6. Diagnostic

Le Diagnostic est basé sur les commémoratifs et la symptomatologie observée, la dyspnée est le seul symptôme constant

7. Traitement

Traitement symptomatique

Corticoïde

Acide ascorbique

Diurétiques

Vitamine E

Traitement éliminatoire

Charbon actif

II Dinitrophénols

1. Usage

Les dinitrophénols sont des herbicides sélectifs utilisés pour le désherbage des céréales, des légumineuses et des graminées.

2. Circonstances de contamination

Ingestion accidentelle du produit phytosanitaire ou des plantes traitées.

3. Mécanisme d'action

Les dinitrophénols agissent au niveau de la chaîne respiratoire en découplant les réactions de phosphorylation oxydative. Ils empêchent le couplage entre la production d'énergie par les oxydations cellulaires et le stockage sous forme d'ATP. L'énergie libérée non stockée sous forme d'ATP est dégradée en chaleur qui déborde les mécanismes de thermorégulation.

4. Signes cliniques

Temps de latence	Signes cliniques
Quelques minutes à quelques heures	Hyperthermie et soif intense Polypnée et cyanose Sang brun chocolat
Durée d'évolution	Coloration jaune de la peau ou des muqueuses Oligurie Colique Faiblesse musculaire puis coma Méthémoglobinémie
Mort en 3 à 4 jours	

5. Lésions

Caractéristiques d'un toxique déshémoglobinisant : cyanose de la langue et des muqueuses, sang brun chocolat et épais, congestion de la rate, du foie et des poumons, coloration brun grisâtre de l'ensemble des tissus sauf des muqueuses qui sont jaunes.

6. Diagnostic

Le diagnostic est basé sur le dosage de la méthémoglobine dans le sang.

7. Traitement

Traitement symptomatique

Lutter contre l'hyperthermie (Aspersion d'eau froide)

Réhydratation

Analeptique respiratoire

Traitement éliminatoire

Charbon actif

Diurèse forcée neutre

Traitement spécifique

Transfusion sanguine

Bleu de méthylène

Acide ascorbique

III. Les Aryloxyacides (Phytohormone de synthèse)

1. Usage

Les herbicides de la famille des phytormones ou aryloxyacides sont des dérivés de l'acide phénoxyacétique, de l'acide phénoxypropionique. Ils sont employés en tant qu'herbicides sélectifs pour les céréales et en tant que débroussaillant à dose plus élevée. Les phytohormones de synthèse perturbent le métabolisme azoté et provoquent une croissance anormale qui épuise les végétaux.

2. Circonstances de contamination

C'est une intoxication surtout accidentelle lors d'ingestion d'un produit phytosanitaire non dilué. La contamination peut être indirecte par les plantes traitées du fait d'une augmentation de l'appétence de plantes habituellement délaissées (mercuriale, colchiques) ou d'une augmentation de la teneur des plantes traitées en ions de nitrate (betterave).

3. Mécanisme d'action

Peu de cas d'intoxication décrit chez les animaux pâturant sur des prairies traitées. Les plantes traitées peuvent présenter un attrait inhabituel après les pulvérisations par perte de leur amertume ou séchage, ce qui conduit les animaux à absorber des plantes vénéneuses tel que (colchique, séneçon, la mercuriale....).

Les Aryloxyacides peuvent augmenter la toxicité de certains végétaux c'est l'exemple de:

- l'acide cyanhydrique dans les feuilles de merisier
- les nitrates dans la betterave sucrière et l'avoine.

4. Signes cliniques

Les symptômes observés chez les ruminants sont peu spécifiques : anorexie, atonie du rumen, diarrhée, amaigrissement, parfois des avortements et troubles des chaleurs.

Chez le chien on notera de la faiblesse du train postérieur et des spasmes musculaires du fait de la perturbation de la glycolyse et à l'accumulation de l'acide lactique.

5. Lésions

Congestion, ulcération, foyers de nécrose du tube digestif, dégénérescence hépatique et rénale.

6. Traitement

Pas de traitement spécifique. Il est uniquement symptomatique. Une diurèse alcaline à base de bicarbonate de sodium facilite l'élimination de ces composés acide.

Hépatoprotecteur et des toniques cardiaques.

IV .Les herbicides de l'urée substituée

Urées substituées

1. Usage

Herbicides sélectifs et systemique utilisés comme désherbant des zones cultivees et non cultivees.

2. Circonstances de contamination

Intoxication rare, l'ingestion accidentelle de produit phytosanitaire ou de végétaux récemment traites

3. Mécanisme toxique

Les urées substituées entraînent une induction enzymatique qui explique leur toxicité hépatique.

L'aminotriazole entraîne des cancers hépatiques et thyroïdiens chez la souris. Cet effet serait dû à une inhibition irréversible des catalases et à l'accumulation d'H₂O₂.

4. Signes cliniques

Temps de latence	Signes cliniques
Quelques heures	Anorexie
Durée d'évolution	Prostration et ataxie
Récupération en quelques jours	Ptyalisme inconstant Bradypnée inconstante Hématurie inconstante

5. Lésions

Congestion hépatique, rénale et digestive, hémorragie cardiaque et pulmonaire

6. Traitement

Traitement symptomatique	Traitement éliminatoire
Lutte contre l'ataxie (xylazine) Analeptique respiratoire (doxapram)	Charbon actif Diurèse forcée neutre

V. Herbicides dérivés des carbamates des thiocarbamates et des dithiocarbamates

1 .Usage

Herbicides dérivés de l'acide carbamique thiocarbamate ou dithiocarbamate

2. Circonstance de contamination

Ingestion accidentelle du produit phytosanitaire

3. Mécanisme d'action

Inhibition de la division cellulaire

4 .Signe cliniques

Temps de latence	Signes cliniques
Quelques heures	Anorexie Ptyalisme inconstant
Durée d'évolution	
Récupération en quelques jours	Météorisation Diarrhée Signes nerveux inconstants Ataxie tremblement

5. Lésions

Congestion hépatique, rénale et pulmonaire, enterite, hydrothorax, hydroperitoine

6. Traitement

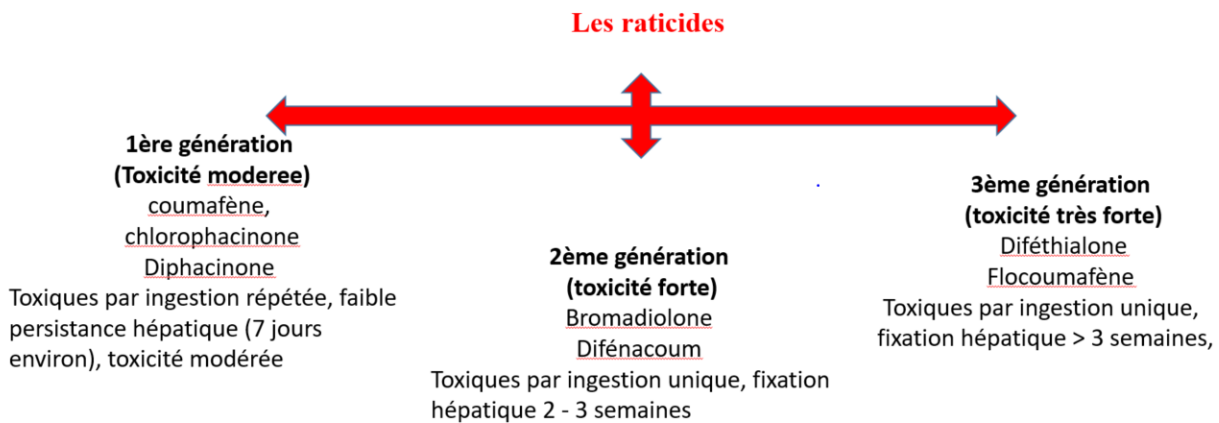
Traitement symptomatique	Traitement éliminatoire
Lutter contre la diarrhée et la météorisation Antibiothérapie digestive Réhydratation Lutter contre les signes nerveux	Charbon actif

CHAPITRE 3 : INTOXICATION PAR LES RATICIDES ANTICOAGULANTS ANTIVITAMINE K

1. Usage

Sont utilisés pour la destruction des rats, des souris, des mulots et des campagnols, des rats musqués et des ragondins.

2. Classification



3. Circonstances de contamination

Suite à la consommation d'appâts raticides, les circonstances d'intoxication varient en fonction des espèces et certains facteurs favorisants. Les espèces les plus sensibles sont par ordre d'importance les chiens, les chats, les lagomorphes, les rongeurs et les sangliers. Plus rarement chez les équidés et les ruminants (sauf le veau). Quant à l'âge, il peut jouer un rôle aggravant, notamment chez les jeunes animaux.

4. Mode d'action

Ils interviennent comme antivitamines K à plusieurs niveaux. La synthèse de la prothrombine est vitamine K dépendante. Au niveau des synthèses des facteurs VII (Proconvertine) IX (facteur anti-hémophilique B) et X (facteur de Stuart). Toutes ces synthèses sont également vitamines K dépendantes.

On constate en effet que les anticoagulants entraînent une nette diminution des taux sériques de ces facteurs.

5. Symptômes

Les signes cliniques apparaissent après un délai de 48h suite à l'épuisement des facteurs de coagulation. Les premiers signes comportent de l'abattement, prostration et de l'anorexie. Puis un syndrome hémorragique sans localisation préférentielles vient s'installer.

Hémorragie sous cutanée au niveau de la gorge, du poitrail et au niveau des articulations des membres., Hémorragie sublinguales et buccale Parfois il y a de l'entérite hémorragique et de l'hématurie. Lorsque les hémorragies sont pulmonaires il y a épistaxis, des difficultés respiratoires avec respiration courte rapide superficielle. Lorsque les hémorragies sont péritonéales : abdomen douloureux Lorsque les hémorragies sont articulaires : parésie parfois paralysie Hypothermie Anémie

6. Lésions

Hémorragies importantes disséminées sous la peau, dans les muscles, hémothorax, hémopéricarde, hémopéritoine et une entérite hémorragique.

7. Diagnostic

Le diagnostic clinique est celui du syndrome hémorragique. Il repose sur la constatation de l'anémie, des suffusions (gingivales en particulier, du sang en nature dans les selles diarrhéiques. Avec également une hypothermie, une hématurie toujours tardive et alarmante en médecine canine, des hématomes sous-cutanés, , une matité pulmonaire déclive devant faire suspecter un hémothorax.

Le diagnostic différentiel doit se faire avec :

Les anémies, l'épistaxis, la leptospirose, l'hémophilie, la babésiose, la leishmaniose.

8. Traitement

- **Traitement évacuateur** : lors d'ingestion récente (<24h)
 - Vomissements provoqués
 - Charbon activé
- **Traitement spécifique:**
 - Vit K1: 5mg/kg IV. 2 injections à 12h d'intervalle puis 1-5mg/kg per os pendant 10-15 jours
 - Facteur de coagulation PPSB 0,2-1ml/kg
 - Transfusion sanguine.
- **Traitement symptomatique:**
 - Analeptique cardiorespiratoire
 - Maintenir l'animal au chaud et au calme à l'abri de tout traumatisme
 - Pas de ponction de l'hémopéritoine et l'hémothorax dans les 2 premières heures.
 - Interdire les médicaments qui favorisent le saignement (aspirine, corticoïdes)

CHAPITRE 4 : LES INTOXICATIONS PAR LES MINERAUX

I.INTOXICATION PAR LE PLOMB (LE SATURNISME)

Les intoxications saturnines se rencontrent dans toutes les espèces animales. Elles sont cependant plus fréquentes et plus graves chez les bovins.

Le plomb métal est ou a été principalement utilisé dans les accumulateurs et batteries, les plombs de chasse et les canalisations d'eau, les dérivés minéraux et organiques du plomb sont ou ont été principalement utilisés comme pigment siccatifs ou agent anticorrosif des peintures.

1. Circonstance de contamination

Léchage ou ingestion d'objet recouverts d'anciennes peintures en minium (antirouille), ingestion d'huile de vidange, de graisses de vidange ou de liquide de vieilles batteries abandonnées, par le de plomb de chasse, Par les pâturages souillés par les fumés et les poussières plombifères, par les gaz d'échappement des voitures à côté des voies à grande circulation ,par les eaux pollués provenant d'industries et des usines d'étamage, par les canalisation en plomb servant au transport des eaux d'abreuvement .

2. Mécanisme d'action

Action caustique sur les muqueuses digestives, perturbation de la conduction de l'influx nerveux et perturbation de certains métabolismes dont l'érythropoïèse

Le plomb intervient à différents niveaux de la synthèse de l'hème, il provoque également des anomalies vasculaires et une démyélinisation au niveau de la moelle et de l'encéphale, d'où des troubles de l'excitabilité et de conduction nerveuse. Il ya formation d'inclusions nucléaires très caractéristiques de l'intoxication par le plomb, constituées d'un complexe (Plomb-Protéine). Il s'agit d'inclusions cellulaires qui disparaissent rapidement après administration d'EDTA.

3. Symptômes

Temps de latence	Signes cliniques
Quelques heures à quelques semaines	Amaurose
Durée d'évolution	Ptyalisme, inrumination et diarrhée noirâtre Tremblements, postures anormales, ataxie, convulsions ou prostration
Quelques heures à quelques semaines	

4. Lésions

Non spécifiques : gastro entérites congestive, hépatite et néphrite congestives dégénératives

5. Diagnostic

Diagnostic indirect : dosage de la protoporphyrine-zinc dans le sang total

Diagnostic direct dosage du plomb dans le sang, foie, rein.

Le diagnostic repose sur la symptomatologie, interrogatoire de l'éleveur et une enquête sur le terrain.

Diagnostic différentiel avec : les avitaminoses B, encéphalites (virale : rage, bactérienne : listériose),

Organochlorés, organophosphorés, l'Arsenic.

6. Traitement

Suppression de la source de plomb

Traitement symptomatique

-Lutter contre les convulsions

-Correction de la déshydratation

-Lutter contre la diarrhée

Traitement spécifique

Calcium édétate de sodium

D-pénicillamine

II .INTOXICATION PAR LE CUIVRE

Les ovins sont l'espèce animale domestique la plus sensible à cet empoisonnement, les chèvres et les bovins peuvent tolérer des quantités beaucoup plus importante de cuivre dans leur ration

A. Intoxication aigue

1. Circonstances de contamination

Intoxication peu fréquente

Surdosage thérapeutique lors de traitement de carence en cuivre ,ingestion de solution de pédiluve à base de sulfate de cuivre en cas de défaut d'abreuvement ou consommation de fongicides imprudemment stockés ou consommation de végétaux traités par un fongicides .

2. Mécanisme d'action

Action caustique et nécrosante sur les muqueuses digestives.

3. Signes cliniques

Temps de latence	Signes cliniques
12 – 24h	Ptyalisme diarrhée bleu verdâtre et colique
Durée d'évolution	Dyspnée et tachycardie
Mort en 2 à 48h	Convulsions et postures anormales puis paralysie

4. Lésions

Non spécifique hémorragiques : gastro-entérite congestive

5. Diagnostic

Diagnostic direct : dosage du cuivre dans les matières fécales

6. Traitement

Traitement symptomatique

Lutter contre la diarrhée et les coliques

Analeptiques respiratoires

Lutter contre les convulsions

Traitement éliminatoire

Charbon activé

Diarrhée neutre forcée

Intoxication chronique

1. Circonstances de contamination

Les ovins sont les animaux domestiques les plus prédisposés à l'empoisonnement chronique au cuivre. Ils absorbent le cuivre du régime en fonction de la quantité et non en fonction des besoins du corps, tout cuivre supplémentaire absorbe est entreposé dans les cellules du foie cet entreposage peut prendre des mois voir des années avant d'atteindre un niveau toxique la quantité le cuivre offerte

Ingestion d'aliment trop riche en cuivre (erreur de distribution, erreur de fabrication, erreur de transport, léchage de cristaux de sulfate de cuivre sur le bord des pédiluves.

L'élimination du cuivre du corps par les reins est lente.

2. Mécanisme d'action

Phase d'accumulation du cuivre dans le foie (dégénérescence et nécrose des hépatocytes) puis phase de libération du cuivre dans le sang (hémolyse, oxydation de l'hémoglobine et méthémoglobine, hémoglobinurie).

3. Signes cliniques

Temps de latence	Signes cliniques
Quelques semaines	Muqueuses jaunes
Durée d'évolution	Soif intense
Mort en 24 à 72 heures	Dyspnée, polypnée et tachycardie Dos voussé , et douleur rénale avec urine foncée rouge brune

Signes cliniques discrets chez les autres animaux du troupeau : anorexie, mauvais état du pelage ou de la toison, anémie, diarrhée, amaigrissement œdème de la tête et du cou, baisse de la production laitière, baisse de la fertilité surtout chez les males.

4. Lésions

Coloration jaune de tous les tissus ,des muqueuses et de la graisse, muscles bruns foncés, foie hypertrophié, friable et jaune, reins hypertrophiés friable et bronze, l'urine a une couleur sanglante rate hypertrophiée brun foncé.si l'hémolyse est massive ,l'ovin peut mourir sans montrer aucun signe de jaunisse.

5. Diagnostic

Diagnostic indirect chez les animaux en crise d'ictère hémolytique :augmentation du nombre de leucocytes et des concentrations sanguines en methemoglobine, ALAT, ASAT, CPK, LDH, biliribine, urée et créatinine ,diminution du nombre d'hématie et de l'hématocrite.

Diagnostic direct : dosage du cuivre (sérum, foie, rein) chez les animaux en crise d'ictère hémolytique

6. Traitement

Chez les animaux en crise d'ictère hémolytique : euthanasie

Chez les autres animaux du troupeau : Il faut éviter tout stress pendant la période de convalescence

D-penicillamine

Calcium édétate de sodium



Molybdate d'amonium et thiosulfate de sodium pendant 3 semaines






CHAPITRE 5 : LES INTOXICATIONS VEGETALES CHEZ LES CARNIVORES

Toutes les plantes sont susceptibles d’être à l’ origine d’une symptomatologie digestive même lorsqu’elles sont considérées comme non toxiques. Cette action est due à la cellulose composant essentielle de toute les plantes non digérée par les carnivores

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

Tableau 1 : Classification des intoxications végétales chez les carnivores par symptomatologie dominante

Signes	Plante	Illustrations
Digestifs	Aracées (Dieffenbachia, Arum) Colchiques Cityse	
Cutanés (irritation)	Aracés Amaryllidacées Daphné	
Nerveux	Cigüe Redoul	
Rénaux	Amarante Ficus Gland	
Cardio-vasculaire	Aconit Digitale If Laurier rose Muguet Vératre	

Atropiniques	Belladone Datura Jusquiame noire Lupin	
Hepatopathie	Chardon	
Action sur la mitose cellulaire	Colchiques	
Coagulation	Ferule commune	
Hypotonie cellulaire	Laurier cerise	

1. Intoxication par l'oignon et l'ail

Intoxication et caractéristique du toxique

- Intoxication assez fréquente
- Dose toxique : 5 à 10 g/Kg

Mécanisme d'action du toxique

Dérivés soufrés hémolytiques entrainant une méthémoglobinémie

Signes cliniques

Signes hématologiques : Anémie, muqueuses, pales

Signes digestifs : anorexie, vomissement, diarrhée

Signes cardio –vasculaires : tachycardie, polypnée

Signes urinaires : urinaires foncées, oligurie

Signes biochimiques : baisse du nombre de globule rouges del' hématocrite de l'hémoglobine, augmentation de la méthémoglobinémie

Conduite à tenir

Traitement spécifique

anti-oxydant au bleu de méthylène (chien) ou à la vitamine C

Administration de fer

CHAPITRE 6 : INTOXICATIONS VEGETALES CHEZ LES RUMINANTS

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 1.

Tableau 1 : Classification des plantes toxique selon les manifestations cliniques

Signes	Plantes
Signes généraux	
Anémie	Chou
Photosensibilisation primaire:	Millepertuis, Sarrasin , Sénéçon
Photosensibilisation secondaire	Légumineuses jeunes en excès
Signes nerveux	Oenanthe safranée, Redoul, Ciguë aquatique, Colza, Rhododendron, Sénéçon, Plantes méthémo, globinisantes
Excitation dominante	Grande ciguë, If, Aconit, fruits murs (pommes, poires, marc de raisin)
Dépression dominante	
Signes digestifs	
Diarrhée	Arum , Buis , Chêne (glands) , Digitale , Renoncules , Rhododendron , Ricin (Tourteau)
Constipation	Chêne (Glands), Sénéçon
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 l'amertume et entraîne l'ingestion massive et du fait que le principe toxiques végétaux sont encore intacts une intoxication peut survenir. Quelques plantes incriminées dans les intoxications sont illustrées sur la figure 1



Gland (Chêne pédonculé)
(*Quercus robur*)



aconit (*Aconitum napellus*)



Morelle noire
(*Solanum nigrum*)



Coquelicot (*Papaver rhoeas*)



Sénecon
(*Senecio inaequidens* DC)



If (*Taxus baccata*)

Figure 1 : Plantes toxiques pour les ruminants

Intoxication par l'if chez les chevaux et les ruminants

Les aiguilles et les graines de tous les ifs sont très toxiques pour les chevaux, les bovins, les moutons et les chèvres mais la chair de l'arille, cupule rouge entourant les graines, ne l'est pas. Les cerfs, l'original et les wapitis sauvages se nourrissent d'ifs durant l'hiver et ne sont pas sensibles à leurs toxines. Y sont cependant sensibles, les humains, plus particulièrement les enfants.



Cerf

L'original

Wapiti

L'if

Les espèces d'if contiennent un certain nombre d'alcaloïdes, les plus toxiques étant les taxines A et B. Celles-ci sont collectivement désignées par le terme «taxine» et sont principalement cardiotoxiques. La taxine inhibe les échanges normaux de sodium et de calcium à travers les cellules du myocarde (muscle du cœur), diminue la conductivité cardiaque et conduit à une arythmie (rythme cardiaque anormal) Les chevaux sont couramment intoxiqués par l'if lorsqu'ils errent à proximité d'une maison ou d'un bâtiment d'élevage entouré d'un aménagement paysager auquel l'if est intégré. D'autres animaux d'élevage sont intoxiqués accidentellement par l'if quand des retailles ou des couronnes d'if sont jetées sur un tas de fumier ou par-dessus une clôture, à un endroit où elles sont facilement accessibles aux chevaux, aux bovins, aux moutons ou aux chèvres. L'if, frais ou séché, est toxique à longueur d'année. On a estimé que la dose létale se situait entre 1 et 10 g/kg du poids corporel chez les ruminants et à 0,5 à 2 g/kg chez les chevaux .

L'intoxication par l'if provoque généralement une mort subite, souvent dans les deux à trois heures qui suivent l'ingestion. Les animaux sont souvent trouvés morts près d'arbustes ou de retailles d'if. Avant la mort, on peut observer des tremblements musculaires, une incoordination, une nervosité, une difficulté respiratoire, un ralentissement du rythme cardiaque, des vomissements, une diarrhée et des convulsions .Les animaux morts ne présentent pas de signes post-mortem particuliers, à moins que des aiguilles ou des brindilles d'if partiellement digérées ne soient trouvées dans la gueule ou l'estomac. Il n'existe pas de traitement ni d'antidote

particulier en cas d'intoxication par l'if. Le taux de réussite des traitements de soutien varie en fonction de la quantité ingérée et de la rapidité d'intervention) d'aiguilles d'if serait fatale.

Les intoxications végétales 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 .