

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2017 - Thèse n°009

***ETUDE PROSPECTIVE ET RETROSPECTIVE DES
INTOXICATIONS AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS
CHEZ LE CHIEN A L'AIDE DES DONNEES DU CNITV***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 23 juin 2017
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MALLET Guillaume
Né le 20 avril 1993
à Vichy (03)



VetAgro Sup



**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2017 - Thèse n°009

***ETUDE PROSPECTIVE ET RETROSPECTIVE DES
INTOXICATIONS AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS
CHEZ LE CHIEN A L'AIDE DES DONNEES DU CNITV***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 23 juin 2017
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MALLET Guillaume
Né le 20 avril 1993
à Vichy (03)



VetAgro Sup



Liste de Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon MAJ: 13/04/2017

Civilité	Nom	Prénom	Département	Grade
Mme	ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	ARTOIS	Marc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
Mme	BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	FAU	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	FOURNEL	Corinne	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
M.	FREYBURGER	Ludovic	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	GILLOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	GUERIN	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
M.	JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Contractuel
M.	JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	LATTARD	Virginie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
M.	LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Stagiaire
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
M.	MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	SERGEANTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
M.	ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Behrouz KASSAI-KOUPAI,

De la Faculté de Médecine de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Philippe BERNY,

De VetAgro Sup – Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour nous avoir proposé ce sujet passionnant,
Pour ses précieux conseils, son soutien et sa disponibilité,
Pour ses qualités humaines,
Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Emilie KRAFFT,

De VetAgro Sup – Campus Vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury de thèse,
Qu'elle trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Madame le Docteur Laurence TAVERNIER

Du CNITV - Campus Vétérinaire de Lyon,

Sans qui ce travail n'aurait jamais pu être réalisé,
Qu'elle reçoive mes sincères remerciements.

A tous les vétérinaires ayant participé à notre enquête,

Merci pour votre collaboration.

REMERCIEMENTS

A mes parents,

Sans quoi je ne serai pas l'homme que je suis aujourd'hui,
Merci pour votre soutien sans faille,
Je vous dois tout et bien plus encore,
Je vous aimerai toujours,
Que vous trouviez ici l'expression de mon amour et de mon plus profond respect.

A mon frère,

Pour tous ces moments partagés,
Même si tu es plus grand que moi, tu resteras à jamais mon petit frère,
Je suis fier de toi, de la personne que tu es et de ton parcours,
Ne change pas,
Que tu trouves ici l'expression de mon amour et de mon admiration.

A mes grands-parents,

Merci pour tout votre amour,
Pour tout ce bonheur et ces souvenirs d'enfance,
Vous resterez à jamais dans mon cœur.
Puis-je profiter encore longtemps de vous à mes côtés.

A mon grand-père,

Parti trop tôt,
Tu nous regardes depuis là-haut,
J'espère que tu es fier de moi.

Au reste de ma famille et à mes amis,

Merci mille fois.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	13
TABLE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
<u>PARTIE I</u> : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ANALYSE RETROSPECTIVE DES INTOXICATIONS AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.....	21
I. Rappels sur les rodenticides anticoagulants.....	23
A. Classification des AVK.....	23
B. Epidémiologie.....	24
1. Répartition par type d'appels.....	24
2. Répartition par toxiques.....	24
3. Répartition par demandeurs.....	25
4. Répartition mensuelle.....	26
C. Propriétés physico-chimiques des AVK.....	26
1. Pharmacocinétique des AVK.....	26
a) Absorption.....	27
b) Distribution.....	27
c) Métabolisme.....	28
2. Les différentes sensibilités aux AVK.....	28
3. Conservation et stabilité.....	29
D. Mode d'action des AVK.....	30
1. Une action au niveau de la cascade de coagulation.....	30
2. Une action plus particulièrement au niveau du cycle de la vitamine K1.....	31
a) Propriétés de la vitamine K1.....	31
b) Le cycle de la vitamine K1.....	32
c) Sites d'action des AVK.....	33
E. Toxicité des AVK.....	36
1. Généralités.....	36
2. Dose létale 50 (DL50) chez le chien et le chat.....	37

II. Etude clinique	38
A. Anamnèse	38
1. Les différentes formes d'utilisation	38
2. Les différentes circonstances d'intoxication.....	38
3. Profil épidémiologique clinique de l'intoxication.....	39
B. Signes cliniques.....	41
1. Une toxicité différée.....	41
2. Un polymorphisme clinique.....	41
a) Animal asymptotique	41
b) Intoxication subaiguë	41
c) Intoxication aiguë	42
3. Examen nécropsique et lésionnel.....	43
C. Diagnostic	43
1. Diagnostic épidémiologique et clinique.....	43
2. Diagnostic différentiel	44
a) Syndrome hémorragique aigu ou chronique.....	44
b) Trouble de l'hémostase primaire ou secondaire.....	45
c) Trouble héréditaire ou acquis.....	45
3. Examens complémentaires.....	48
a) Recherche d'épanchement	48
b) Exploration de la coagulation sanguine	48
c) Hémogramme.....	51
d) Biochimie.....	51
e) Diagnostic thérapeutique.....	51
f) Diagnostic expérimental	52
D. Pronostic	53
1. Facteurs extrinsèques.....	53
2. Facteurs intrinsèques	53
E. Traitement.....	54
1. Pour un animal asymptotique.....	54
a) Limiter l'absorption du toxique	54
b) Prévenir l'apparition des symptômes	55
2. Pour un animal symptomatique.....	56
a) Situation d'urgence.....	56
b) Traitement antidotique	58

PARTIE II : ETUDE PROSPECTIVE DES INTOXICATIONS AUX RODENTICIDES

ANTICOAGULANTS CHEZ LE CHIEN.....	63
I. Matériel et méthodes.....	65
A. Commémoratifs.....	66
B. Caractéristiques du toxique.....	67
C. Tableau clinique.....	67
D. Traitement.....	68
E. Evolution.....	69
F. Statistiques.....	70
II. Résultats.....	71
A. Commémoratifs.....	71
B. Caractéristiques du toxique.....	74
C. Tableau clinique.....	78
D. Traitement.....	82
E. Evolution.....	85
III. Discussion.....	88
A. Commémoratifs.....	88
B. Caractéristiques du toxique.....	90
C. Tableau clinique.....	92
D. Traitement.....	94
E. Evolution.....	96
IV. Conclusion.....	98
CONCLUSION.....	101
BIBLIOGRAPHIE.....	103

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution du nombre d'intoxication pour les différents anticoagulants de 2009 à 2014	24
Figure 2 : Schéma de la cascade de la coagulation	31
Figure 3 : Le cycle de la vitamine K1	33
Figure 4 : Site d'action des AVK dans le cycle de la vitamine K1	35
Figure 5 : Diagnostic différentiel des principales étiologies responsables de troubles de l'hémostase	50
Figure 6 : Plan thérapeutique à suivre en cas d'intoxication aux AVK	61
Figure 7 : Proportion de mâles et de femelles dans la cohorte de cas (n=62).....	71
Figure 8 : Proportion de chiens stérilisés dans la cohorte de cas (n=62).....	71
Figure 9 : Représentation de la variable « Poids » (n=62)	72
Figure 10 : Représentation de la variable « Âge » (n=62)	72
Figure 11 : Temps entre l'ingestion de l'AVK et la visite chez le vétérinaire (n=62).....	74
Figure 12 : Répartition des molécules incriminées dans la cohorte de cas (n=62)	75
Figure 13 : Répartition des formes d'utilisation d'AVK dans la cohorte de cas (n=62).....	75
Figure 14 : Répartition des molécules en fonction des formes d'utilisation (n=62)	76
Figure 15 : Représentation du log10 de la quantité ingérée en fonction des molécules incriminées (n=36)	77
Figure 16 : Représentation du log10 de la quantité ingérée en fonction des formes d'utilisation (n=33).....	77
Figure 17 : Proportion de chiens atteints et non atteints dans la cohorte de cas (n=62).79	
Figure 19 : Répartition du tableau clinique en stade (n=62)	80

Figure 20 : Répartition des catégories de poids pour le stade clinique 2 et 3 (n=23)	80
Figure 21 : Temps d'apparition des symptômes après ingestion de l'AVK (n=23)	81
Figure 22 : Répartition des stades cliniques en fonction du temps d'apparition des symptômes après ingestion du toxique (n=23)	81
Figure 23 : Stade clinique lors de la réalisation du temps de Quick (n=18)	82
Figure 24 : Proportion de chiens arrivant dans les 3 heures suivant l'ingestion et recevant un traitement émétisant.....	83
Figure 25 : Pourcentage des chiens recevant d'abord un traitement antidotique en IV ou bien directement PO en fonction de leur stade clinique (n=55).....	84
Figure 26 : Observance dans la cohorte de cas (n=55).....	86

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Classement des molécules AVK en fonction de leur génération	23
Tableau II : Temps de demi-vie plasmatique des facteurs de coagulation vitamine K1 dépendant chez le chien	34
Tableau III : DL50 en mg/kg par voie orale chez le chien et le chat pour les différentes molécules AVK	37
Tableau IV : Diagnostic différentiel d'un syndrome hémorragique aigu et chronique	44
Tableau V : Diagnostic différentiel entre troubles de l'hémostase primaire et secondaire	45
Tableau VI : Diagnostic différentiel entre les principales coagulopathies d'origine héréditaires et acquises	47
Tableau VII : Les formes galéniques de vitamine K1 disponibles en médecine vétérinaire et leurs posologies	58
Tableau VIII : Durée du traitement vitaminique en fonction du toxique incriminé	59
Tableau IX : Table de contingence pour la réalisation d'un test de Fisher (n=41)	70
Tableau X : Réduction des données pour les variables « Poids » et « Âge » (n=62)	72
Tableau XI : Résultats des traitements évacuateur et antidotique ainsi que l'évolution des cas	86

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

aPTT : Activated Partial Thromboplastin Time (=TCA)

AVK : Anti-Vitamine K

CNITV : Centre National d'Informations Toxicologies Vétérinaires

DL50 : Dose Létale 50

FACCO : Fédération des fabricants d'Aliments pour Chiens, Chats, Oiseaux et autres animaux familiers

IM : Intra-Musculaire

IR : Intra-Rectale

IV : Intra-Veineuse

NF : Numération-Formule

PO : Per-Os

PT : Prothrombin Time (=TQ)

Q1 : 1^{er} Quartile

Q3 : 3^{ème} Quartile

SC : Sous-Cutané

SIAMU : Soins Intensifs, Anesthésiologie et Médecine d'Urgence

TCA : Temps de Céphaline Active (=apTT)

TQ : Temps de Quick (=PT)

TT : Temps de Thrombine

VGM : Volume Glomérulaire Moyen

INTRODUCTION

Les rodenticides sont très utiles dans la lutte contre les rongeurs qui sont à l'origine de nombreux dégâts économiques et matériels. En effet, on estime que 15 à 20% des récoltes mondiales sont consommées et/ou souillées par des rongeurs, et que 50% des incendies domestiques accidentels (autres que criminels) aux Etats-Unis sont provoqués par des rongeurs qui mangent les câbles électriques [7]. Les rongeurs sont également à l'origine de risques sanitaires majeurs, en véhiculant des zoonoses (50% des germes responsables de zoonoses sont portés par les rongeurs) comme la leptospirose anciennement « maladie des égoutiers » (500 000 à 1 million de cas déclarés par an dans le monde, 300 à 400 cas déclarés par an en France, ces estimations étant en-deçà de la réalité car tous les cas ne sont pas déclarés ; une enquête à Lyon sur 300 rats a montré que 80% était porteurs [7]), des Hantaviroses ou encore la peste.

Pour se protéger contre les rongeurs il y a plusieurs solutions : il existe des bâtiments conçus pour éviter la dégradation par les rats, la lutte biologique (odeur ou poils en présence de chats, immuno-contraception impossible) ou encore la lutte chimique avec les Anti-Vitamine K.

Les rodenticides anticoagulants ont une importance majeure en médecine des carnivores, car ils y sont très sensibles. Il est très important de savoir reconnaître et traiter ces intoxications. Il s'agit d'une intoxication fréquemment rencontrée en clientèle vétérinaire et pour laquelle les vétérinaires se doivent d'être irréprochables dans sa prise en charge.

Le but de ce travail est, dans une première partie, de faire une synthèse bibliographique concernant les rodenticides anticoagulants, afin de résumer surtout leur mode d'action, le tableau clinique, le diagnostic ainsi que le traitement. Cette partie sera aussi l'occasion de faire, tout au long de ce travail, une analyse rétrospective des intoxications aux AVK chez le chien de 2009 à 2014 à l'aide des données issues du CNITV. La deuxième partie fera l'état des lieux de la prise en charge des intoxications aux AVK par les vétérinaires et tentera de fournir des preuves objectives à la pertinence de la durée du traitement à la vitamine K mis en œuvre actuellement. Pour ceci un questionnaire a été mis en place. Les vétérinaires appelant le CNITV pour un cas d'intoxication ont été rappelés plusieurs fois pour recueillir différentes informations sur le cas et pour suivre son évolution.

**PARTIE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ANALYSE
RETROSPECTIVE DES INTOXICATIONS AUX
RODENTICIDES ANTICOAGULANTS CHEZ LES
CARNIVORES DOMESTIQUES**

I. Rappels sur les rodenticides anticoagulants

La découverte de ces molécules a eu lieu fortuitement dans les années 1920 aux Etats-Unis suite à une intoxication mortelle au mélilot fermenté dans un troupeau de bétail. D'après GAMELIN et HARRY (15), c'est Link, en 1939, qui réussit à isoler cette molécule aux propriétés anticoagulantes de la plante : le dicoumarol ou 4-hydroxycoumarine. C'est ainsi que la première molécule rodenticide fut créée en 1949 : le coumafène (warfarin), largement utilisée en tant que raticide. On parle alors de molécule de 1^{ère} génération. En effet, l'apparition de résistances au coumafène chez le rat conduisit dès les années 1960 à la fabrication de nouvelles molécules dites de 2^{ème} génération.

A. Classification des AVK

[7,42]

Il existe 3 familles d'AVK :

- les dérivés d'hydroxy-4-coumarine : coumafène (warfarine), bromadiolone, coumachlore, coumatétralyl, difénacoum, brodifacoum, et flocoumafène.
- les dérivés de l'indane-dione : chlorophacinone et diphacinone.
- les dérivés de l'hydroxy-4-benzothiopyranone : diféthialone.

Nous pouvons également classer les molécules en fonction de leur rémanence et donc leur toxicité hépatique. Les molécules de seconde génération ont une toxicité supérieure à celle de la première génération.

Tableau I : Classement des molécules AVK en fonction de leur génération [7,42]

Génération	Molécules
1 ^{ère} génération	Coumafène, coumatétralyl, chlorophacinone, diphacinone
2 ^{ème} génération	1 ^{er} niveau de toxicité : bromadiolone, difénacoum 2 ^{ème} niveau de toxicité (« boostée ») : flocoumafène, brodifacoum, diféthialone

B. Epidémiologie

[1,2,4,5,41,42]

De 2009 à 2014, il y eut 96 042 appels au CNITV dont 11,54% correspondaient à des appels pour des intoxications aux AVK.

1. Répartition par type d'appels

Lorsque les praticiens sont confrontés à un cas d'intoxication avéré aux rodenticides anticoagulants, ils appellent en premier lieu pour connaître la durée du traitement (84,9%). Viennent ensuite les aides au diagnostic (8,02%) puis les demandes de renseignements, essentiellement sur la durée du traitement antidotique à la vitamine K1 (4,21%). [2]

2. Répartition par toxiques

Les anticoagulants sont identifiés dans environ 75% des cas. [2]

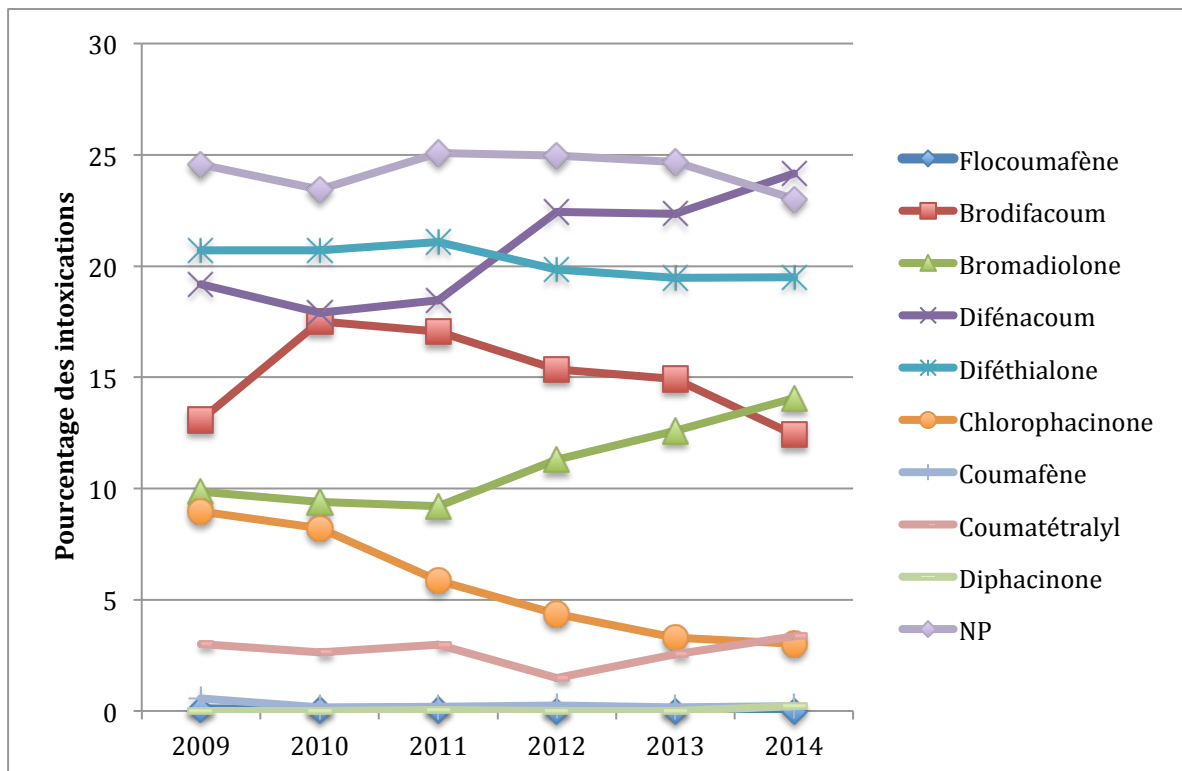


Figure 1 : Evolution du nombre d'intoxication pour les différents anticoagulants de 2009 à 2014 [2]

On trouve par ordre d'importance décroissante : le difénacoum, la diféthialone, la bromadiolone, le brodifacoum, la chlorophacinone et le coumatétralyl.

En effet le difénacoum est un rodenticide très fréquemment utilisé, la diféthialone peut seulement être, réglementairement, utilisée par les dératisseurs ou à l'intérieur des bâtiments. La bromadiolone est également utilisée pour la dératisation des cultures (ragondins et campagnols).

Dans les cas d'intoxications de la faune sauvage, on ne retrouve que la bromadiolone et la chlorophacinone car seules ces molécules sont autorisées dans les champs.

Il faut faire néanmoins attention à la relation entre le nombre d'intoxications et le nombre de spécialités. En effet, la diféthialone est présente dans 8,4% des spécialités de rodenticides anticoagulants [1] et concerne 20,89% des appels [2] avec une DL50 chez le chien par voie orale de 4mg/kg [6]. Alors que le difénacoum représente près de 48% des spécialités pour 20,64% des appels et une DL50 de 50mg/kg. Ce qui démontre l'importance toxicologique pour le premier et l'importance commerciale du second.

Prenons un autre exemple, la chlorophacinone et le difénacoum sont utilisés avec les mêmes concentrations (0,005%) dans les appâts prêts à l'emploi et ont la même DL50 chez le chien mais le premier concerne deux fois moins d'appels. En effet la chlorophacinone est présente dans de nombreuses préparations commerciales en raison de son faible coût et est une molécule de 1^{ère} génération donc en théorie moins toxique. Cependant il faut sans doute inclure le risque lié à la toxicité secondaire, présent avec le difénacoum mais inexistant avec la chlorophacinone. Le nombre de spécialités n'est pas représentatif de l'importance des ventes et une réelle estimation de l'incidence devrait prendre en compte le tonnage vendu plutôt que le nombre de spécialités.

3. Répartition par demandeurs

Dans 69,9% des cas [2], ce sont les praticiens vétérinaires qui appellent le CNITV. 28,7% concernent les particuliers, contre respectivement 77% et 20% il y a 10 ans [42]. Cette augmentation est due au fait que les particuliers sont de plus en plus au courant de l'existence de ce centre et l'appelle en priorité avant d'appeler leur vétérinaire.

4. Répartition mensuelle

Il y a un léger pic d'appels en automne : octobre et novembre car d'une part les carnivores domestiques sont plus confinés, c'est à ce moment à que l'on lutte contre les rongeurs donc nos carnivores sont beaucoup plus exposés, d'autre part c'est la saison de la chasse : il y a donc de nombreux appâts dans les champs, c'est le cas des campagnes de lutte.

En résumé :

- un peu plus d'1 appel sur 10 au CNITV concerne une intoxication aux AVK.
- les 3 molécules les plus fréquemment rencontrées dans les intoxications (ou suspicions d'intoxications) sont de la deuxième génération : le difénacoum, la diféthialone et le brodifacoum.
- la majorité des appels concerne la durée du traitement.
- le CNITV étant de plus en plus connu par les propriétaires, ces derniers l'appellent de plus en plus souvent.
- les intoxications sont plus importantes à l'automne en raison de la chasse et les campagnes de dératisation.

C. Propriétés physico-chimiques des AVK

Les anticoagulants longue action (2^{ème} génération) ont une structure dérivée de la warfarine : ils possèdent en plus une chaîne latérale polycyclique hydrocarbure. [50]

La plupart des AVK sont stables aux agents extérieurs (lumière, humidité (sauf la bromadiolone), variation de température), inodores et insipides [41]. Ce sont leurs propriétés spectroscopiques et fluorométriques qui sont utilisées pour les analyses en vue du diagnostic. Les différentes molécules ont des propriétés structurales et chimiques légèrement différentes ce qui permet de réaliser des dosages plasmatiques [42].

1. Pharmacocinétique des AVK

[7,24,30,31,41,42,45,50]

Ce sont des molécules au caractère hydrophobe et d'acide faible.

a) Absorption

Leur absorption par voie orale est passive, surtout au niveau du duodénum. Elle est maximale en 6 heures et totale en 24 heures chez les carnivores domestiques.

L'absorption par voie respiratoire et cutanée est également possible mais peu problématique au quotidien.

b) Distribution

Il existe une forte fixation aux protéines plasmatiques, de l'ordre de 70 à 99% surtout à l'albumine, qui permet une libération progressive et qui est responsable en partie de leur élimination retardée et donc de leur toxicité prolongée. Seule la fraction libre est active, il faut alors éviter d'utiliser en même temps des médicaments (sulfamides, triméthoprime, métridazole, dimétridazole, néomycine, AINS, cimétidine) qui se fixent eux aussi aux mêmes protéines plasmatiques. Ceci augmente la fraction active et donc la toxicité. Leur passage transplacentaire possible et dans le lait implique une contamination *in utero* possible et conditionne la conduite thérapeutique dans le cas de femelles allaitantes où il faudra alors traiter aussi la portée.

Une étude de MUNDAY et THOMPSON (30) a ainsi rapporté l'existence d'un cas de 8 chiots sur 13 morts à la naissance ou dans les 48 heures. L'autopsie a révélé un hémithorax et un hémopéritoine chez deux de ces chiots et également du brodifacoum dans le foie de deux de ces chiots. L'ingestion a eu lieu *in utero* durant les trois premières semaines de gestation et la chienne n'a pas été affectée. Quatre mécanismes peuvent expliquer la sensibilité accrue du fœtus :

- les adultes ont une autre façon de réduire la vitamine K1 inactivée que le fœtus ne possède pas et qui n'apparaît que tard dans la gestation. Il s'agit de la réduction de la vitamine K inactive par des enzymes dépendantes du nucléotide pyridine.

- le placenta est la seule source de vitamine K1 pour le fœtus.

- même quand la concentration plasmatique de la vitamine K1 de la mère est revenue à la normale, le transfert au fœtus est trop lent en raison de la lipophilie de la vitamine K1.

- pour finir les chiots naissent avec une concentration plasmatique en facteurs de coagulation divisée par 2 par rapport à leur mère. Leur système hépatique est également immature. Le pronostic est d'autant plus grave que l'intoxication a lieu tôt dans la gestation. Il faut alors dans ces cas un traitement agressif.

c) Métabolisme

Les rodenticides anticoagulants subissent un fort métabolisme hépatique (surtout le coumafène). En raison de leur caractère liposoluble, ils possèdent une persistance hépatique importante, avec effets cliniques, d'autant plus forte que la molécule appartient à une nouvelle génération. Elle est estimée à 7-15 jours pour les composés de 1^{ère} génération, à 15-21 jours pour ceux de 2^{ème} génération, à plus de 3 semaines pour le flocoumafène, le brodifacoum et la diféthialone [41].

Les AVK sont métabolisés par le cytochrome P450 et subissent une conjugaison et un cycle entérohépatique.

Après métabolisation dans le foie, il reste une très légère activité anticoagulante.

Cette persistance hépatique s'explique par une forte affinité avec les récepteurs hépatiques. Prenons l'exemple de la bromadiolone : son temps de demi-vie plasmatique est de 6 jours alors que sa persistance toxicologique est de 2 à 3 semaines [42]. Cette persistance comme nous l'avons déjà dit dépend de la génération et conditionne le temps du traitement.

d) Elimination

L'élimination est biliaire à 70% avec cependant une élimination fécale rapide de 90% dans les 2 premiers jours pour la chlorophacinone. Il y a formation de glycuronoconjugués et l'existence d'un fort cycle entéro-hépatique ce qui explique un temps de traitement long.

Le brodifacoum et le flocoumafène sont excrétés inchangés.

Le temps de demi-vie plasmatique du brodifacoum est de 91,7 jours et son temps de demi-vie hépatique est de 307,4 jours [31]. Ceci implique une durée de traitement de l'ordre de plusieurs semaines. Les temps de demi-vie hépatique des molécules de 1^{ère} génération sont de l'ordre de 5 à 7 jours.

2. Les différentes sensibilités aux AVK

[42]

Pour le coumafène, la sensibilité des carnivores est inférieure à celle des rongeurs lors d'ingestion unique. Le risque d'intoxication est beaucoup plus élevé chez les carnivores lors d'ingestions répétées. Le chat y est plus sensible que le chien mais serait plus résistant aux molécules de 2^{nde} génération.

Dans la réalité, il s'agit le plus souvent d'ingestion unique, ce qui limite le risque d'intoxications avec les molécules de 1^{ère} génération. Les molécules de 2^{nde} génération ont des doses létales basses, de l'ordre de quelques mg/kg, lors d'ingestion unique.

3. Conservation et stabilité

[47]

Il est important d'avoir des données sur la conservation et la stabilité des AVK dans les prélèvements afin de permettre une analyse et une interprétation satisfaisantes des résultats donnés par les laboratoires.

La concentration plasmatique en AVK est toujours plus élevée dans le plasma que dans le sang total.

Il n'est pas inhabituel de redemander l'analyse d'un échantillon à un laboratoire. Sur place, ils sont stockés à -20°C généralement. Dans une étude de VINDENES et al. (47), une nouvelle analyse faite 83 jours à 201 jours après la première et après congélation sur cinq échantillons a montré une baisse de la concentration plasmatique de l'AVK en question (bromadiolone) de 6 à 41%. Il est donc préférable de réaliser l'analyse le plus rapidement possible et si une nouvelle analyse doit être faite, il faut être conscient de la dégradation de l'analyte dans l'échantillon.

En résumé :

- l'absorption par voie orale est très rapide et presque totale du fait des caractères acide faible et lipophile des AVK.
- la distribution est large : elle se fait principalement dans le foie et dans le rein et la fixation aux protéines plasmatiques est supérieure à 98%.
- les AVK subissent de multiples biotransformations et ont une persistance hépatique d'autant plus importante que la molécule est récente.
- l'existence d'un cycle entéro-hépatique explique une rémanence et une toxicité prolongée.
- leur élimination est principalement biliaire avec les fèces.

D. Mode d'action des AVK

Les molécules de 1^{ère} génération nécessitent des ingestions répétées chez les rongeurs pour entraîner leur mort. Cependant les rongeurs possèdent rapidement une aversion alimentaire pour ce qui entraîne la mort de leurs congénères. Ainsi l'efficacité de ces molécules est fortement diminuée. En revanche, les molécules de 2^{ème} génération sont efficaces dès la première ingestion et leur effet est retardé à 48 heures, ce qui empêche les rongeurs de faire le lien entre l'ingestion d'appâts et la mort de leurs congénères.

1. Une action au niveau de la cascade de coagulation

[11,14,20,34,41,42]

Les AVK interviennent lors de la coagulation sanguine ou hémostase secondaire, dans la formation du thrombus rouge et plus particulièrement au niveau de la cascade d'activation des facteurs de coagulation (Figure 2). A l'exception des facteurs III, IV et VIII, ils sont synthétisés par le foie. Certains de ces facteurs sont vitamine K - dépendant. Il s'agit des facteurs PPSB : Prothrombine (II), Proconvertine (VII), Stuart (X) et anti-hémophilique B (IX). Le facteur VII intervient dans la voie exogène (ou extrinsèque) faisant intervenir le facteur tissulaire libéré par la destruction des cellules endothéliales suite à une brèche vasculaire. Le facteur IX intervient dans la voie endogène (ou intrinsèque), voie activée après contact avec le sous-endothélium vasculaire. Les facteurs X et II interviennent dans la voie commune aboutissant à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui renforce le clou plaquettaire et permet l'hémostase. Sans vitamine K, ces facteurs ne sont pas régénérés, la coagulation n'est alors plus possible après épuisement des facteurs.

La liaison au Ca^{2+} permet un changement de conformation du facteur inactif et lui permet de se fixer aux phospholipides des membranes cellulaires par son acide γ -carboxyglutamique sur la région terminale amine et ainsi permet leur participation à la coagulation. [34]

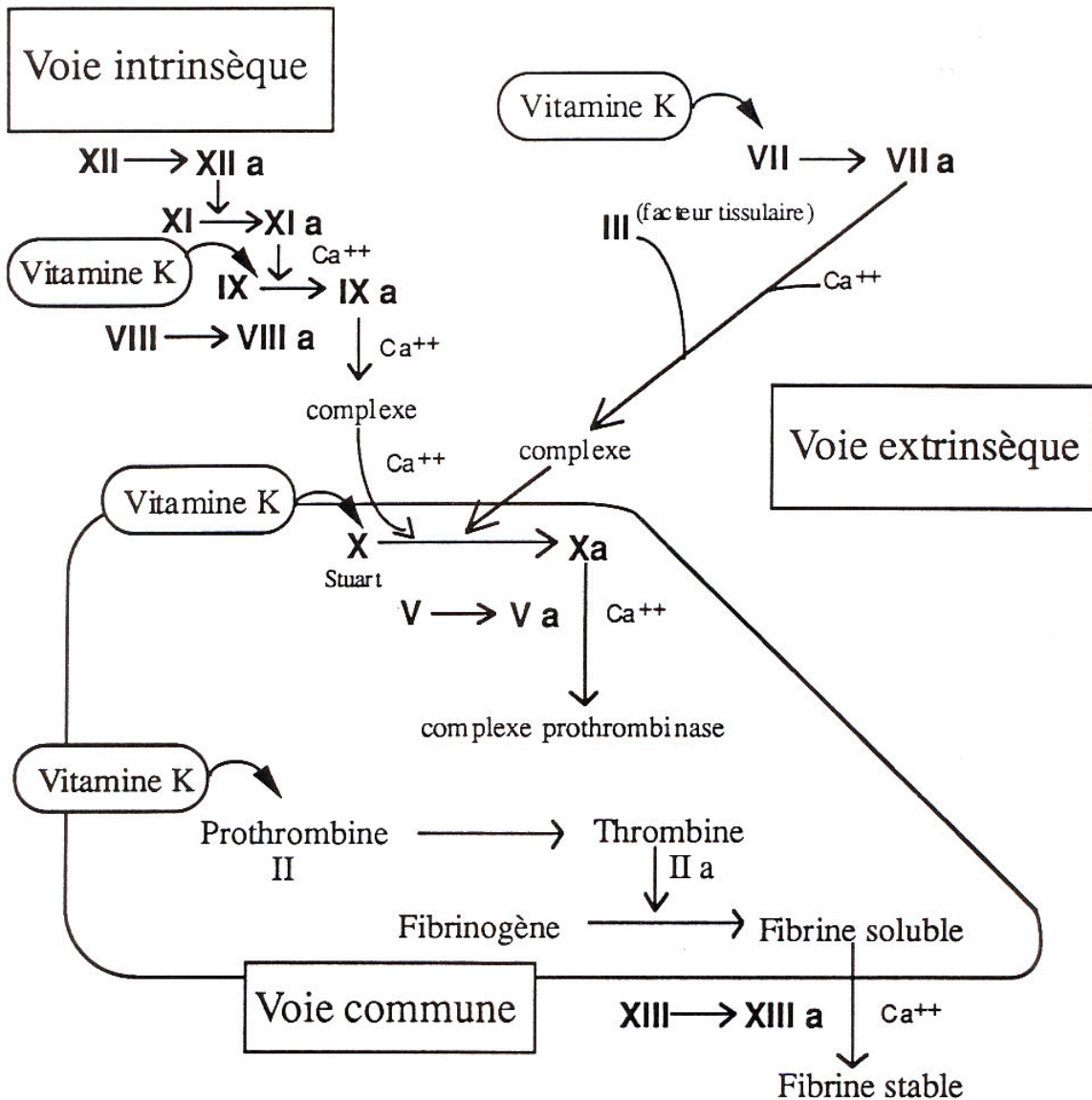


Figure 2 : Schéma de la cascade de la coagulation [14,41]

2. Une action plus particulièrement au niveau du cycle de la vitamine K1

[7,34,41,50]

a) Propriétés de la vitamine K1

La vitamine K1 (= phylloquinone = phytoménadione = phytonadione) se trouve dans les chloroplastes et huiles végétales. Seul l'isomère trans a une réelle activité hémostatique, c'est donc la seule utilisable pour le traitement. La vitamine K2 est produite par la flore digestive Gram⁺ et est éliminée dans les fèces. La vitamine K3, ou provitamine, est utilisée par la flore digestive et est transformée en vitamine K1 par les bactéries. Cependant cette

transformation est lente avec un faible rendement ce qui explique qu'elle n'est pas utilisée dans le traitement des intoxications aux AVK, alors qu'elle a un réel intérêt en prévention des carences nutritionnelles.

La vitamine K1 se présente sous forme d'huile jaunâtre insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques. Elle est détruite en présence de lumière. Elle n'est absorbée qu'en présence de sels biliaires et d'enzymes pancréatiques dans la région proximale de l'intestin grêle par des transporteurs saturables énergie-dépendant. Son absorption est diminuée lors d'insuffisance pancréatique ou d'obstruction biliaire : l'utilisation de formes hydrosolubles dérivées des ménadiolones (vit K3) permettrait de pallier ce problème car l'absorption pourrait se faire sans sels biliaires. 50% des besoins quotidiens en vitK1 sont apportés par l'alimentation, la flore microbienne en assure en grande partie la synthèse. A ce niveau-là il existe une grande variabilité individuelle.

Elle se concentre d'abord dans le foie puis sa concentration diminue rapidement. Seule une partie rentre dans le cycle donnant les facteurs II, VII, IX, et X. Elle est peu stockée dans les tissus et son catabolisme est très intense : son temps de demi-vie est de 2 heures. Elle est éliminée par voie biliaire. Lors d'injection intraveineuse (IV), un cinquième de la vitamine K1 est éliminé dans les urines sous forme de glucuronoconjugués. Elle passe faiblement dans le lait ce qui nécessite de traiter également la portée lors d'exposition aux raticides.

b) Le cycle de la vitamine K1

Le rôle final de la vitamine K1 est d'activer les facteurs PPSB pour qu'ils puissent participer à la coagulation.

Les PPSB synthétisés au niveau des ribosomes des hépatocytes sont initialement acarboxylés et inactifs. Ils possèdent un acide glutamique terminal qui va subir une carboxylation par une γ -carboxylase permettant ainsi leur activation. C'est au niveau de cette réaction qu'intervient la vitamine K. Cette carboxylation est permise par la transformation de la vitamine K1 hydroquinone en vitamine K1 2,3-époxyde par l'époxydase. Les radicaux dicarboxyliques ainsi formés chélatent le calcium et permettent aux facteurs PPSB de se fixer sur les phospholipides des membranes plaquettaires par ponts dicalciques et ainsi de participer à la coagulation (Figure 3).

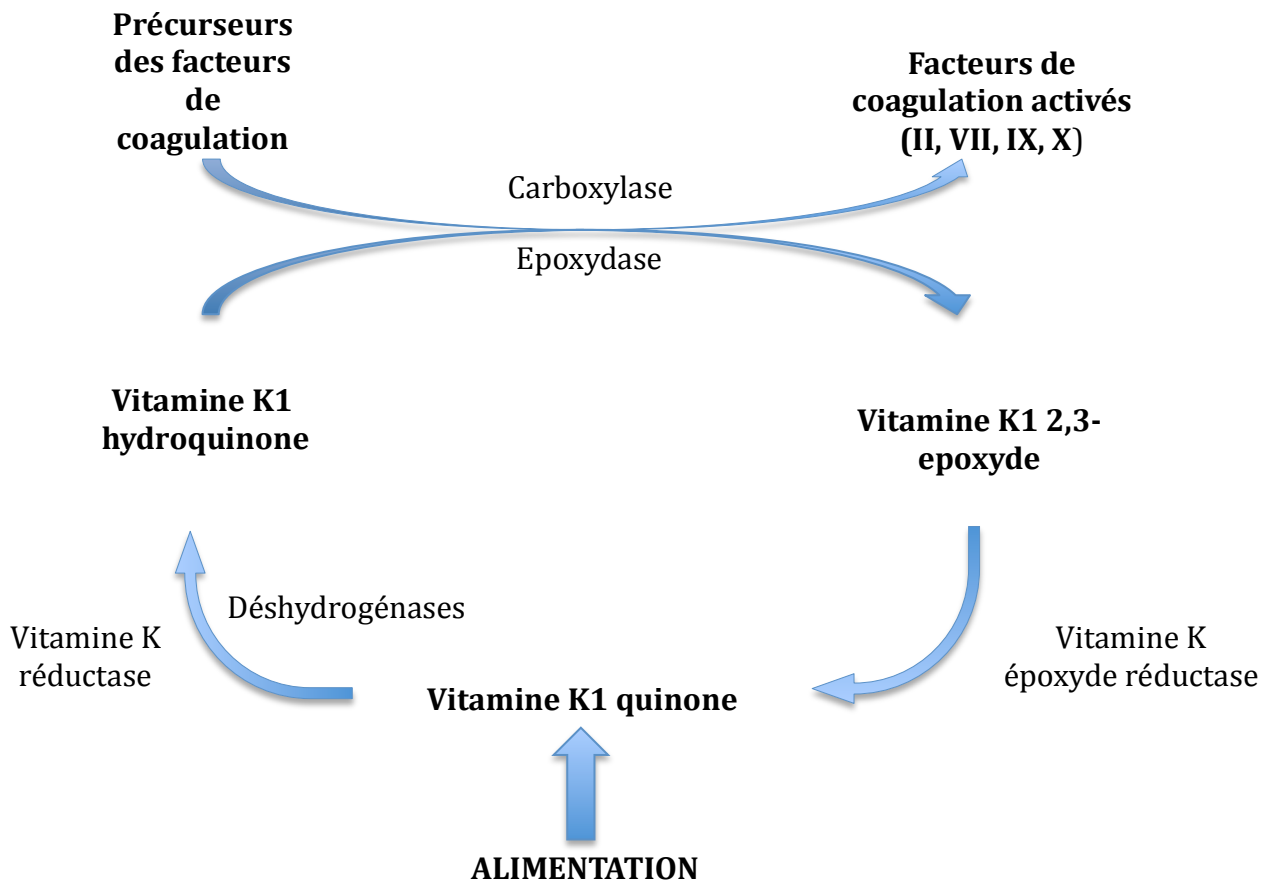


Figure 3 : Le cycle de la vitamine K1 [34,41]

La vitamine K1 nécessite alors d'être régénérée. L'époxyde réductase permet le passage de la vitamine K1 2,3-époxyde en vitamine K1 quinone, qui correspond à la forme ingérée par l'alimentation. La réduction de la vitamine K1 quinone en vitamine K1 hydroquinone est permise essentiellement par 2 voies :

- celle de la réductase, qui est prépondérante
- celle des déshydrogénases nicotinamides dépendantes avec la DT-diaphorase et la déshydrogénase microsomiale.

c) Sites d'action des AVK

Les AVK ont une analogie structurale avec le noyau naphthoquinone de la vitamine K. Le site actif de fixation de la vitamine K1 est celui de l'AVK. Ce dernier peut agir sur toutes les enzymes du cycle mais plus particulièrement sur deux de ces enzymes (Figure 4) : de façon majoritaire sur l'époxyde réductase et dans une moindre mesure sur la quinone réductase. Le mécanisme moléculaire reste encore inconnu sauf pour l'époxyde réductase

pour laquelle les AVK sont des inhibiteurs non compétitifs réversibles : ils empêchent la fixation de la vitamine K sur son récepteur. Il existe néanmoins une dissociation entre l'inhibition de l'époxyde réductase et l'activité des facteurs de coagulation, ce qui traduit une capacité de réserve de la vitamine K, ainsi 25 à 40% [41] de l'activité enzymatique suffirait à renouveler le stock de vitamine K.

Une étude de PETTERINO et PAOLO (34) réalisée sur plusieurs molécules : coumafène, flocoumafène, brodifacoum, difénacoum montre que les concentrations nécessaires pour inhiber 50% des enzymes du cycle (150) sont comparables pour l'époxyde réductase et la quinone réductase mais sont deux à trois fois plus élevées pour l'époxydase. Les AVK n'ont que très peu d'effets sur les déshydrogénases nicotinamides dépendantes avec même la déshydrogénase qui est insensible au coumafène. Ces taux variables d'inhibition enzymatique influencent le traitement antidotique. En effet, chez l'Homme, l'ingestion d'AVK est généralement modérée ce qui conduit seulement à l'inhibition de l'époxyde réductase. Alors que chez nos carnivores domestiques, l'ingestion est souvent massive et entraîne l'inhibition des autres enzymes d'où une clinique d'emblée plus rapide à se mettre en place et plus grave lorsqu'elle se manifeste.

Il faut plus de 20% de déplétion en facteurs vitamine K dépendant pour obtenir une coagulopathie. Le facteur VII ayant le temps de demi-vie le plus court, c'est lui qui disparaît en premier. C'est donc l'exploration de la voie extrinsèque par le temps de Quick qui permettra de faire le diagnostic le plus précoce possible. Ce sont les facteurs II et X qui sont le plus responsable de la coagulation.

Tableau II : Temps de demi-vie plasmatique des facteurs de coagulation vitamine K1 dépendant chez le chien [26,41]

<i>Facteurs P.P.S.B.</i>	<i>Temps de demi-vie plasmatique</i>
Facteur VII	6,2 heures
Facteur IX	13,9 heures
Facteur X	16,5 heures
Facteur II	41 heures

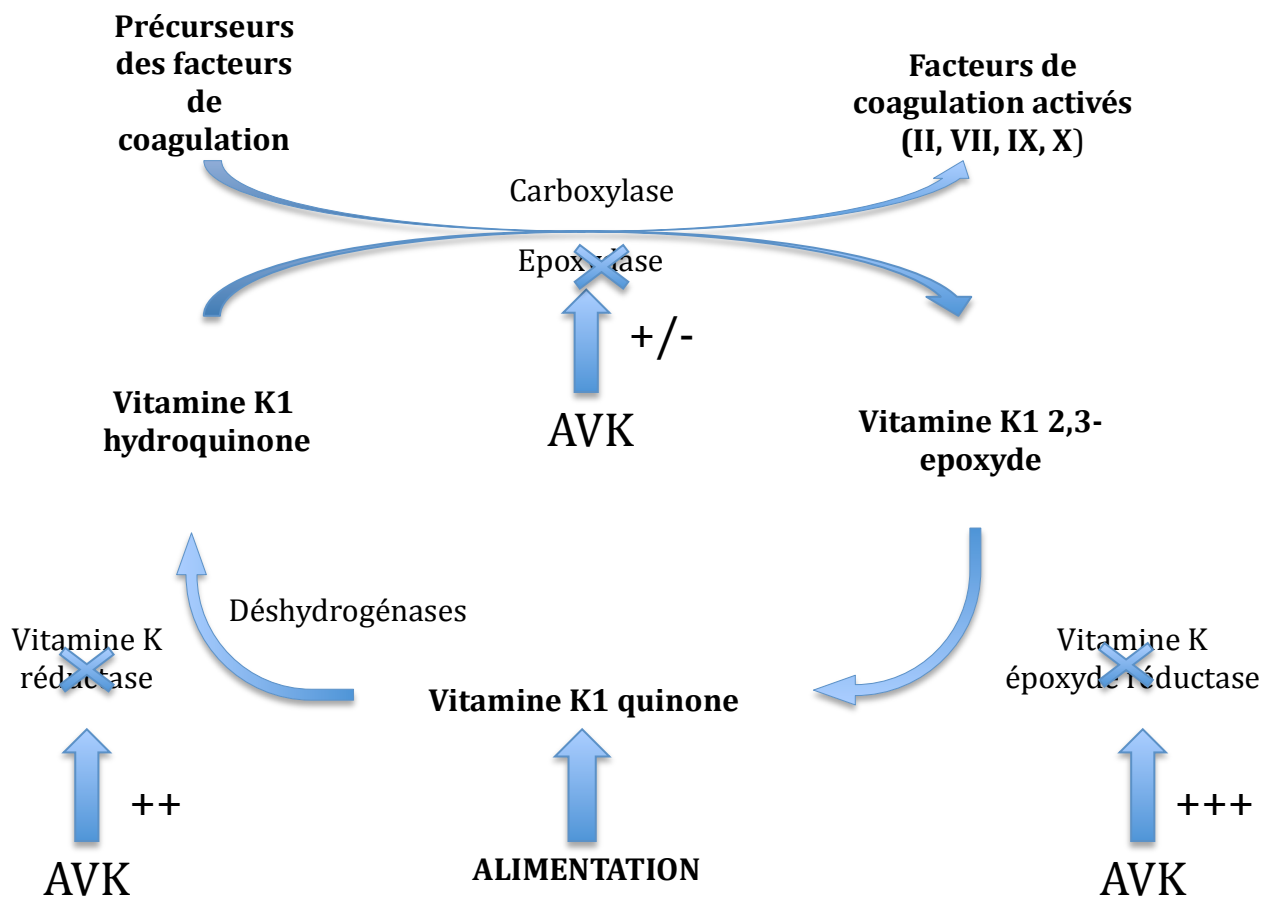


Figure 4 : Site d'action des AVK dans le cycle de la vitamine K1 [34,41]

En résumé :

- la vitamine K permet l'activation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant intervenant dans la cascade de coagulation de l'hémostase secondaire : les facteurs II, VII, IX et X. Ces derniers sont produits dans le foie.
- les AVK ont une capacité à interrompre le cycle de la vitamine K1 à plus d'un endroit avec une plus grande affinité pour la vitamine K1 2-3 époxyde réductase.
- le facteur VII ayant le temps de demi-vie le plus court, c'est l'exploration de la voie extrinsèque par le temps de Quick qui permettra le diagnostic le plus précoce.

E. Toxicité des AVK

[6,7,32,34,41,50]

1. Généralités

Celle-ci va être conditionnée par la génération de la molécule anticoagulante. Par exemple le chat est plus sensible au coumafène que le chien mais est plus résistant aux molécules de 2nde génération. [41]

Le type de consommation va jouer également. Le risque toxique est plus élevé lors d'intoxication répétée, ceci s'explique par l'accumulation des molécules dans le foie, et leur lente élimination. Lors d'ingestion chronique la DL50 (en mg/kg/j) est 10 à 100 fois plus basse que lors d'ingestion unique. Il existe un indice de chronicité qui permet d'évaluer l'effet cumulatif :

Indice de chronicité = $DL50 / (DL50 \text{ sur } n \text{ jours})$

Si cet indice est supérieur à 1 alors il y a un effet cumulatif. En pratique, lors d'une consommation massive unique, le risque est limité aux intoxications avec les molécules de 2^ère génération.

Une étude de WATT et al. (50) sur les rats a montré qu'après ingestion par voie orale de 0,2mg/kg de brodifacoum, l'inhibition des enzymes est maximale à J+1, que leur activité est réduite à 40% à J+15 et que cette réduction persiste jusqu'à J+30. Une persistance de l'AVK dans le sang jusqu'à 18 mois a été démontrée même après retour normal de la coagulation. Cela signifie qu'une absence de dysfonctionnement de la coagulation n'exclut pas l'exposition.

Il est difficile d'établir une relation dose-concentration. En effet, dans cette même étude [50], chez l'homme, des patients ont survécu avec une concentration plasmatique en brodifacoum de 70 à 280 µg/L, une hématurie à 731µg/L dans un cas, 170µg/L dans un autre cas. Des morts ont été rapportés avec une concentration plasmatique de 160µg/L. Un autre cas est décédé avec une concentration dans la bile à 4276µg/L et dans le sang fémoral à 3919µg/L. La variabilité génétique humaine, soit par modification du gène *Vkorc1* qui code pour la vitamine K1 epoxyde réductase, soit par modifications métaboliques, expliquent ces fortes différences. [32]

2. Dose létale 50 (DL50) chez le chien et le chat

[6,7,34]

Le brodifacoum présente une accumulation rapide dans le foie et entraîne une saturation des sites de liaison de l'époxyde réductase microsomiale, ce qui explique sa lente élimination, sa rémanence et son effet toxique prolongé. L'administration PO de 1,1mg/kg pendant 3 jours induit une coagulopathie détectée 24 heures plus tard par une augmentation du TQ et s'empire dans les 10 jours qui suivent.

Comme le brodifacoum, la bromadiolone est à peine métabolisée par le foie et est excrétée dans les fèces mais son temps de demi-vie plasmatique est plus long : de l'ordre de 170 jours. La demi-vie plasmatique du difénacoum est de 120 jours.

La diféthialone a une demi-vie plasmatique faible mais une forte demi-vie hépatique.

La diphacinone possède également une forte accumulation hépatique mais aussi un peu au niveau de l'encéphale, des tissus musculaires et tissus adipeux.

Les différences entre espèces ne seraient pas dues aux aspects métaboliques mais à la toxicocinétique et à l'affinité pour le site de liaison de la molécule ciblée.

Les DL50 donnés (Tableau III) sont celles du produit pur alors que les formulations commerciales sont moins concentrées. Ce qui explique pourquoi les DL50 ne correspondent pas forcément aux différentes générations de molécules.

Tableau III : DL50 en mg/kg par voie orale chez le chien et le chat pour les différentes molécules AVK [6,34]

Molécules AVK	DL50 en mg/kg par voie orale	
	Chien	Chat
Chlorophacinone	50-100	/
Diphacinone	3-7,5	14,7
Difénacoum	> 50	100
Bromadiolone	8,1	>25
Flocoumafène	0,075-0,25	> 10
Diféthialone	4	16
Brodifacoum	0,25-4	25

En résumé :

- les molécules de 1^{ère} génération (chlorophacine, diphacinone) sont toxiques par ingestions répétées. Leur demi-vie hépatique est de l'ordre d'une semaine.
- les molécules de 2^{ème} génération, 1^{ère} toxicité (difénacoum, bromadiolone) sont toxiques par ingestion unique. Leur demi-vie hépatique est de l'ordre de 2-3 semaines.
- les molécules de 2^{ème} génération, « boostées » (diféthialone, brodifacoum) sont encore plus toxiques par ingestion unique avec des DL50 plus basses. Leur demi-vie hépatique est supérieure à 3 semaines et peut même aller jusqu'à 300 jours

II. Etude clinique

A. Anamnèse

1. Les différentes formes d'utilisation

[7,42,50]

Il existe plusieurs formes prêtes à l'emploi : les appâts (céréales enrobées, pâtes, granulés, farines, semoule, gels...) et les poudres de pistes. Il existe 2 formes utilisables après transformation : les concentrats de liquides et poudres servant à la fabrication d'appâts. Les formes commerciales contiennent généralement 0,25-0,5% de warfarin et 0,005% pour les autres molécules.

2. Les différentes circonstances d'intoxication

[7,40,41,42,43,48,51]

Les différentes circonstances d'intoxication auxquelles il faut penser sont :

- les circonstances accidentelles : il s'agit surtout d'ignorance de la part des propriétaires, d'utilisation par mégarde ou d'erreurs de manipulation, notamment dans la confection des appâts. Le comportement très curieux et glouton du chien explique qu'il s'agisse de l'espèce la plus touchée par ces intoxications par rapport à d'autres espèces comme le chat. Ce phénomène est aggravé chez les très jeunes (de moins de 2 mois) pour

lesquels la maturité complète de leurs organes n'est pas atteinte. Ainsi un équipement enzymatique insuffisant augmente le temps de demi-vie des molécules et augmente leur toxicité. Cependant, ils se déplacent peu et sont moins exposés. On retrouve ce problème chez les plus âgés pour lesquels au contraire leurs organes sont défaillants (insuffisance hépatique et/ou rénale).

- l'intoxication secondaire ou de relais : que l'on retrouve surtout chez la faune sauvage (rapaces, oiseaux de proie, chien de prairie ...). Cette toxicité représente un conflit permanent entre agriculture, contamination de l'environnement et préservation de la faune sauvage. Il s'agit essentiellement d'intoxications chroniques en raison de la persistance des molécules anticoagulantes dans les tissus de leur proie. Elle est plus rare. On retrouve des quantités minimales d'AVK dans l'estomac et le foie des rongeurs, le risque est présent de façon plus importante lors d'exposition quotidienne : c'est le cas des buses et des renards par exemple.

- l'acte de malveillance : dont la prévalence n'est pas à négliger et qui conduit souvent à des prélèvements et des analyses pour confirmer l'intoxication en vue d'une potentielle poursuite judiciaire.

3. Profil épidémiologique clinique de l'intoxication

[2,4,20,42]

A l'aide des données du CNITV [2], on a pu établir un profil clinique de l'intoxication.

On a souvent un seul animal qui est exposé sauf en chenil ou en élevage. Au moment de l'appel, 75% des animaux sont asymptomatiques.

L'âge et l'état de santé sont souvent inconnus alors qu'il est intéressant de le connaître puisqu'une insuffisance hépatique, par exemple, aggrave le pronostic. Ce sont surtout les jeunes chiens qui sont à risque : 18,35% des appels chez le chien concernent les moins d'un an, 34,08% pour les adultes (de 1 à 7 ans) et 3,75% pour les plus vieux. 43,8% sont d'âge inconnu.

Il n'y a pas d'influence de races mais une influence d'espèces. En effet, le chat a un comportement alimentaire plus sélectif que le chien. Le premier représente 9,6% des intoxications contre 81% pour le second. Viennent ensuite les volailles avec 2% et les équidés avec 1,8%.

Les DL50 étant assez élevés, comment expliquer alors la mortalité ? Premièrement par un surdosage des appâts, ou une ingestion répétée du toxique ou alors une sous-évaluation de la toxicité. En effet, les études sont menées sur des animaux en laboratoire qui restent confinés. Il est possible que l'activité, l'état de santé augmentent le risque toxique de ces molécules. Lors de prise unique, les appâts ont peut être fait l'objet d'un surdosage.

En ce qui concerne le profil clinique et lésionnel, les 5 principaux symptômes rencontrés au CNITV sont : les hémorragies d'organes (dans 27,22% des cas), une prostration (16,37%), une anémie (14,40%), des vomissements (10,66%), une augmentation du TQ (9,31% seulement, pouvant s'expliquer par le fait que le praticien ne le réalise pas systématiquement). Il faut prendre garde car dans l'urgence, les commémoratifs ne sont pas toujours complets. Par exemple l'hématurie n'est rapportée que dans 5,92% des cas alors qu'il s'agit d'un signe précoce et facilement détectable.

Chez le chien, la moyenne de survie à l'intoxication aux AVK est de 82 à 90%. Au CNITV, il est difficile de connaître ce chiffre. En effet, lors de l'appel, l'animal vient souvent seulement d'ingérer le toxique et ne présente pas de symptômes. De plus il n'y a pas de suivi. C'est l'un des objectifs de cette thèse, qui consiste à rappeler les vétérinaires pour avoir un suivi de l'intoxication chez l'animal.

En résumé :

- il existe de nombreuses formes d'utilisation des AVK.
- la principale circonstance d'intoxication est l'accident, avec présence d'un appât dans l'environnement de l'animal.
- les jeunes sont plus à risque de part leur comportement exploratoire et l'immaturation de leur système hépatique.
- le chien est plus concerné que par le chat qui a un comportement alimentaire plus sélectif.
- au CNITV, les principaux symptômes rapportés sont les hémorragies d'organe, la prostration, l'anémie, les vomissements et l'augmentation du TQ.
- l'évolution est favorable avec le traitement lorsque le diagnostic est précoce. Les cas mortels n'arrivent que lorsque l'intoxication est prise en charge trop tardivement.

B. Signes cliniques

1. Une toxicité différée

[7,41,50]

Le mode d'action des AVK explique cette toxicité retardée. En effet celle-ci n'apparaît que lorsque les facteurs de coagulation ont été épuisés. Elle apparaît le plus souvent entre 48 et 72h et peut même apparaître 12 jours après l'ingestion dans certains cas. Son délai d'apparition dépend de la quantité absorbée et de la variabilité individuelle. On observe alors un syndrome hémorragique différé et prolongé avec des hémorragies en nappes, un sang fluide et incoagulable.

La vitesse d'apparition et la localisation des symptômes sont en partie déterminées par le mode de vie de l'animal. En effet, pour des chiens actifs, la consommation des facteurs de coagulation va être plus rapide et les effets vont alors se manifester plus rapidement et ce, surtout au niveau de la cage thoracique et des membres. Pour les chiens obèses par exemple, l'apparition des signes cliniques sera plus retardée et apparaîtront surtout au niveau des coudes et de la cavité abdominale. Il en découle une grande diversité dans le tableau clinique.

2. Un polymorphisme clinique

[7,8,16,20,30,31,35,38,39,41,42,44,49,50]

a) Animal asymptomatique

Les propriétaires peuvent emmener le chien directement en consultation après l'avoir vu ingérer un appât. Si l'animal n'est pas traité, les symptômes pourront apparaître dans les jours qui suivent.

b) Intoxication subaiguë

On aura alors atteinte de l'état général avec des signes non spécifiques de type anorexie, prostration, baisse d'appétit, léthargie, intolérance à l'effort et un syndrome hémorragique (saignement au niveau des gencives, signes d'hypovolémie, un TRC>3s, tachycardie, polypnée, hypothermie). Tous ces signes sont évocateurs d'une coagulopathie.

Il existe des signes moins évocateurs de coagulopathie lorsque l'on a le fonctionnement d'un organe qui est atteint par des hémorragies locales au niveau :

- respiratoire : présence de matité à la percussion lors d'hémothorax, d'hémomédiastin, d'hémorragies pulmonaires, médiastinales, d'effusions pleurales, d'hémoptysie, d'épistaxis. Ces signes sont repérables à l'auscultation et à la radiographie.

- cutanée : avec des hématomes sous-cutanés lors de ponction veineuse ou de traumatisme, même léger.

- cardiaque : avec des souffles anémiques, tamponnade lors d'hémopéricarde

- locomoteur : avec des boiteries lors d'hémarthrose ou d'hémorragies inter/intramusculaires.

- viscérale : de l'hématémèse lors de vomissements en présence de saignements buccaux, duodénaux, ou gastriques ; de l'hémochésie ou méléna, révélateurs de saignements digestifs ; de l'hématurie, lors d'atteinte du système urinaire ; des douleurs abdominales lors d'hémorragie viscérale et/ou d'hémopéritoine ; un signe du flot positif, lors d'hémorragie abdominale (hémorragies concernant la rate et le foie essentiellement). Un hématome subscapulaire rénal a été mis-en-évidence une fois chez une chienne femelle de 5ans d'après RADI et al. (39).

- neurologique : signes d'atteinte cérébrale avec des convulsions possibles en cas d'hémorragies intrathécale ou intraméningienne ; signes d'atteinte spinale avec apparition de parésie, de paralysie partielle ou au contraire de myoclonies.

- oculaires : hyphéma, hémorragies au niveau de la sclère, hémorragies rétiniennes.

La gravité des hémorragies dépend de leur localisation : de la plus grave à la moins grave on a les hémorragies au niveau du crâne, des poumons, du cou (de part la proximité des voies respiratoires), de la vessie, du canal rachidien, de la cuisse et du gros intestin.

Chez le chien, les localisations préférentielles des hémorragies sont surtout dans les tissus sous-cutanés, plus particulièrement si l'animal est gras, dans les poumons, médiastin, thymus, péri-rénales (hémopéritoine), vessie.

La mort survient en 1 à 6 jours après apparition des symptômes et en l'absence de traitement. Il existe des cas de guérison spontanée.

c) Intoxication aiguë

Il existe des cas de morts brutales sans aucun prodrome.

3. Examen nécropsique et lésionnel

[33,41,42]

Cet examen a surtout lieu lors de suspicion d'intoxication et/ou suspicion de malveillance. On réalise alors une autopsie et des prélèvements et l'examen se caractérise par des hémorragies de localisations variables avec présence de sang incoagulable et absence de caillot cardiaque. Le plus souvent, le sang est incoagulable, mais il est possible d'observer quelques petits caillots dus à une action procoagulante initiale.

Les prélèvements, essentiellement le foie et le rein, doivent être conservés à 4°C ou congelés à -20°C. Le dosage des anticoagulants est beaucoup plus fiable dans le foie de part sa capacité à les fixer. On en prélève environ 50 à 100g. Les reins fixent également les raticides mais en des quantités beaucoup plus faibles. Si le foie n'est pas disponible pour une raison quelconque, on prélève un rein dans sa totalité.

En résumé :

- les AVK ont une action différée : les signes cliniques d'hémorragie n'apparaissent jamais avant 48 heures après l'ingestion.
- la vitesse d'apparition des signes et leurs localisations dépendent en partie du mode de vie de l'animal.
- les intoxications aux AVK sont caractérisées par une clinique protéiforme : tous les organes peuvent être atteints.
- sans traitement, l'issue est fatale 1 à 6 jours après l'apparition des symptômes.
- à l'autopsie, le sang est incoagulable avec présence d'hémorragies. Des prélèvements de foie et/ou de reins sont possibles pour rechercher la présence du toxique.

C. Diagnostic

1. Diagnostic épidémiologique et clinique

[41]

Les commémoratifs sont très importants à récolter, il faut demander au propriétaire si l'animal a pu être exposé à des AVK. Certains points sont essentiels, il faut se renseigner sur les conditions de logement (maison, jardin, chenil...), l'environnement de l'animal (par

exemple présence d'appâts possibles dans le jardin), demander s'il y a eu des traitements phytosanitaires récemment, s'il a ingéré des médicaments destinés au propriétaire.

L'anamnèse est également importante car de nombreux paramètres vont jouer : l'âge, les maladies intercurrentes (insuffisance hépatique, rénale), ingestion de médicaments pouvant interférer avec le métabolisme et l'élimination des AVK.

2. Diagnostic différentiel

[7,23,26,41,49]

Dès lors que l'on observe un signe hémorragique, il faut penser à une intoxication aux AVK mais il faut aussi penser à toutes les autres causes possibles en privilégiant les étiologies les plus fréquentes avant de s'intéresser aux causes plus rares. Il convient de procéder en plusieurs étapes.

a) Syndrome hémorragique aigu ou chronique

Ceci constitue la première étape d'orientation du diagnostic (Tableau IV). Une intoxication aux AVK constitue un syndrome hémorragique aiguë mais prolongée dans le temps.

Tableau IV : Diagnostic différentiel d'un syndrome hémorragique aigu et chronique [7,41]

Syndrome hémorragique	Principales étiologies	Caractéristiques
Aigu	<p>Traumatisme, chirurgie</p> <p>Anémie hémolytique</p> <p>Troubles de l'hémostase (coagulopathie acquise ou héréditaire, thrombocytopénie sévère, dysfonctionnement plaquettaire, coagulation intravasculaire disséminée)</p> <p>Néoplasie (rupture d'hémangiosarcome, atteinte médullaire)</p>	<p>Sang coagulable</p> <p>Augmentation de la bilirubine libre</p> <p>Temps de saignement et de coagulation sur tube sec augmentés.</p> <p>Présence d'autres signes cliniques correspondant à la maladie sous-jacente</p> <p>Sang coagulable</p>

Chronique	Parasitaires : parasites internes hématophages (angiostrongylose, trichures) ou parasites intra-érythrocytaires (leishmaniose, babésiose) Tumeur gastro-intestinale, ulcères Certaines hémorragies rénales	Faire coproscopie ou NF Gastroscopie, endoscopie
-----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

b) Trouble de l'hémostase primaire ou secondaire

Il convient ensuite de déterminer s'il s'agit d'un trouble de l'hémostase primaire c'est-à-dire dans la formation du thrombus blanc qui conduit à l'agrégation des plaquettes ou bien de l'hémostase secondaire avec une atteinte de la formation du thrombus rouge et de la cascade de coagulation (Tableau V) comme c'est le cas pour les intoxications aux AVK.

Tableau V : Diagnostic différentiel entre troubles de l'hémostase primaire et secondaire [7,41]

THROMBOPATHIE (hémostase primaire)	DEFICIT EN FACTEUR DE COAGULATION (hémostase secondaire)
Pétéchies fréquentes	Pétéchies rares
Hématomes rares	Hématomes fréquents
Sites hémorragiques multiples	Sites hémorragiques localisés
Localisation préférentielle : muqueuses	Localisation préférentielle : muscles et surfaces articulaires
Saignements superficiels	Hémorragies profondes ou dans les cavités
Suintement prolongé sur l'incision	Saignement / Re-saignement allongé lors de plaies.

c) Trouble héréditaire ou acquis

Il faut enfin faire la distinction entre maladies héréditaires et acquises. (Tableau VI).

Certaines maladies héréditaires entraînent des troubles de l'hémostase secondaire, comme par exemple l'hémophilie B pour laquelle il y a une absence du facteur IX de la coagulation. La plus courante chez le chien et surtout chez le Berger Allemand est l'hémophilie A qui consiste en une déficience du facteur VIII de la coagulation, entraînant les mêmes signes cliniques qu'une intoxication aux AVK. L'anamnèse est alors ici importante : antécédents familiaux, épisodes hémorragiques post-opératoires sont en faveur d'un trouble héréditaire.

Une étude de WADDELL et al. (49) a été réalisée sur 123 chiens présentant des signes cliniques avec suspicion d'intoxication aux AVK. Ces chiens ont subi un screening pour savoir s'ils avaient effectivement été intoxiqués aux AVK par dosage plasmatique des différentes molécules anticoagulantes que l'on retrouve dans les rodenticides. Seulement 60,9% d'entre eux ont révélé un screening positif. Les autres étaient dus par ordre décroissant : à des néoplasies (12,1%), des maladies auto-immunes (5,7%), des hémorragies gastro-intestinales (4,1%). Cette étude a, de plus, démontré qu'il n'y avait pas de corrélations entre les signes cliniques, la concentration plasmatique en AVK et l'augmentation des temps de coagulation. Les animaux à screening négatif présentaient également un pronostic plus grave.

L'étude n'a pas montré de différence significative entre le sexe, l'âge et la race. Dans les animaux à screening positif, pour 21 d'entre eux, l'exposition n'était pas connue, pour 49 d'entre eux elle était possible. Les signes cliniques rapportés sont, par ordre décroissant, de la léthargie (60,3%), de l'anorexie (40,5%), des vomissements (25,6%), de la dyspnée (20,7%), de la toux (18,2%) et il n'y a pas de différence significative entre les screening positifs et les screening négatifs. Pas de différence non plus pour la fréquence cardiaque et respiratoire. Il est intéressant de remarquer que les animaux ayant un screening positif pesait significativement moins que les négatifs, probablement du fait que les chiens de petit gabarit ont accès à des zones plus difficile d'atteinte et donc plus facilement aux appâts et également que la dose létale est plus rapidement atteinte pour une petite quantité ingérée.

L'augmentation du temps de prothrombine (ou temps de Quick) est également significativement plus haut pour les positifs. Ceci s'explique par l'action spécifique des AVK qui induit la disparition en premier du facteur VII intervenant dans la voie extrinsèque.

L'utilisation d'un screening peut être importante lorsqu'un propriétaire n'est pas témoin de l'ingestion.

Tableau VI : Diagnostic différentiel entre les principales coagulopathies d'origine héréditaires et acquises [20,22,23,26,41]

	AFFECTIONS HEREDITAIRES	AFFECTIONS ACQUISES
Caractéristiques	Apparition chez le sujet jeune. Episodes hémorragiques antérieurs. Souvent, présence d'antécédents familiaux.	Apparition à n'importe quel âge. Souvent, absence d'épisodes antérieurs. Souvent, pas d'antécédents familiaux.
Pathologies principales	<p>Hémophilie A : la plus courante chez les chiens. Prédisposition chez le Berger Allemand. Les mâles sont le plus touchés. Déficience en facteur VIII de la coagulation. Surtout le TCA qui est modifié. Apparaît dès les premiers mois de vie (au changement de dents). Diagnostic de certitude par dosage du facteur VIII.</p> <p>Hémophilie B : déficit en facteur IX de la coagulation. Prédisposition chez les Bull Terriers, Labradors, Lhasa Apso, Airedale Terriers.</p> <p>Maladie de Von Willebrand : déficit en facteur de Von Willebrand qui empêche la fixation des plaquettes au sous-endothélium vasculaire. Prédisposition chez le Doberman et le Berger Allemand surtout.</p>	<p>Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (CIVD) : consommation des éléments hémostatiques (facteurs de coagulation, plaquettes, antithrombine III). Toujours secondaire à un processus sous-jacent.</p> <p>Déficit en vitamine K : le plus souvent par ingestion accidentelle d'anticoagulants. De façon beaucoup plus rare par malabsorption.</p> <p>Affection hépatique sévère : car le foie fabrique les facteurs de coagulation.</p>

	<p>Déficit en VitK1 : chez le Devon Rex [23]</p> <p>Déficit du VKOR (VitK Epoxyde-Reductase) complexe : chez un Labrador Noir [26]</p> <p>Déficit en facteur de contact : chez un Braque Allemand [22]</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

3. Examens complémentaires

[7,8,12,13,14,16,17,18,19,25,29,35,38,41,42,44]

Les examens complémentaires permettent d’orienter nos choix parmi nos hypothèses diagnostiques.

a) Recherche d’épanchement

La présence de toux et de dyspnée par exemple nous amène à rechercher un épanchement. On peut alors réaliser une ponction (thoracocentèse) et utiliser l’imagerie médicale (radiographie, échographie).

b) Exploration de la coagulation sanguine

Il existe des tests peu spécifiques :

- le temps de saignement, permet l’exploration de l’hémostase primaire, il est rapide, il est réalisé sur la face interne de l’oreille ou de la gencive à l’aide d’une aiguille. Chez le chien la norme est de 2 à 5 minutes [41]. Il est inchangé lors d’intoxications aux AVK ou est augmenté seulement en fin d’évolution.

- le temps de coagulation sur tube sec, il est non spécifique de l’hémostase secondaire, la norme chez le chien est de 4 à 10 minutes [41]. Il permet de tester la fonctionnalité de l’ensemble de la coagulation et de l’activité plaquettaire.

Des tests plus spécifiques peuvent être réalisés et permettent le diagnostic de certitude : il s'agit des tests marqueurs de l'hémostase secondaire réalisés après prise de sang sur tube citraté [7,14,16,41,42] :

- le temps de Quick ou temps de prothrombine (TQ ou PT) : il explore la voie extrinsèque et la voie commune et est le premier modifié car le facteur VII (impliqué dans cette voie) est celui qui a la demi-vie la plus courte. Il est dans les conditions physiologiques chez le chien de 7 à 9 secondes et son temps de demi-vie est de 6,2 heures [42]. Sa modification est significative lorsque l'augmentation est supérieure à 25% par rapport à un témoin sain de la même espèce. Il augmente également avant l'apparition des symptômes. Ce TQ retourne à la normale en 20 minutes après administration de vitamine K1 ; lors d'ingestion de rodenticide anticoagulant.

- le temps de Céphaline Activée (TCA) ou temps de prothrombine partielle (aPTT) : il explore la voie intrinsèque et la voie commune. Chez le chien il est de 8 à 30 secondes. Il est modifié 3 jours en moyenne après le TQ et son augmentation est significative lorsqu'elle est supérieure à 20% [14] par rapport à un témoin sain de la même espèce.

- le temps de thrombine (TT) : il explore la voie commune, il augmente seulement en fin d'évolution, il est normalement de 9 à 12 secondes chez le chien [14].

Les analyses doivent avoir lieu, dans l'idéal, maximum 4 heures après le prélèvement.

Le diagnostic de certitude consiste en la détection de l'AVK sur tube EDTA ou héparine qui est centrifugé, réfrigéré et envoyé au laboratoire sous couvert de froid.

La figure 5 retrace la conduite à tenir face aux modifications des différents temps de coagulation.

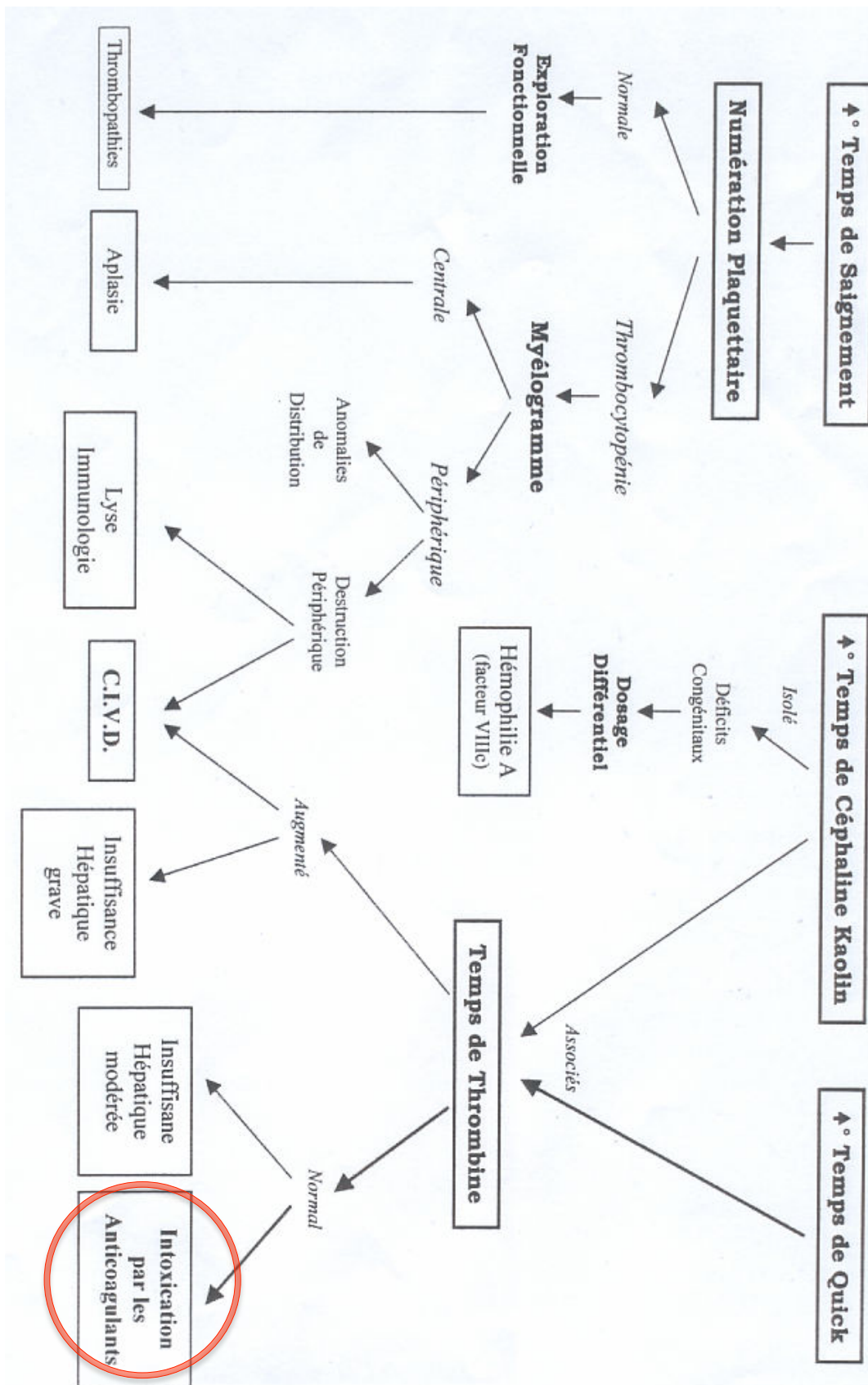


Figure 5 : Diagnostic différentiel des principales étiologies responsables de troubles de l'hémostase [14,41]

c) Hémogramme

Il s'agit d'un élément diagnostique et/ou pronostic. Il se fait par prise de sang sur tube EDTA et permet de faire une NF. Les AVK sont responsables de [41,42] :

- une anémie régénérative normochrome normo/macrocytaire avec un hématocrite <40%, présence de réticulocytes et une augmentation du VGM. Ces paramètres reviennent à la normale 2 à 4 semaines après l'arrêt des hémorragies.

- une thrombopénie, tardive, en fin d'évolution. D'ailleurs une numération plaquettaire normale marque un trouble de l'hémostase secondaire et est en faveur d'une intoxication aux AVK.

- une formule de stress avec une leucocytose neutrophilique et lymphopénie.

Face à l'apparition d'un syndrome hémorragique aiguë et en l'absence de thrombopénie, l'hypothèse d'une intoxication aux AVK débutante devient majeure.

d) Biochimie

Elle est facultative et se pratique à partir d'un tube sec.

On peut observer [41] une hypoprotéïnémie, généralement due aux pertes hémorragiques importantes, elle peut révéler une insuffisance hépatique. Cependant seule une affection hépatique sévère peut entraîner des troubles de la coagulation, c'est donc un signe tardif.

- Lors d'ascite, elle permet de différencier un épanchement abdominal des transsudats secondaires à une hypoprotéïnémie. Les premiers se caractérisent par une baisse de l'hématocrite non associé à une baisse des protéines totales.

- La biochimie hépatique est également un facteur pronostic qui permet d'évaluer la fonction hépatique (avec les AsAT, AlAT, protéines totales et albumine), fonction qui permet de synthétiser les P.P.S.B. Elle permet d'évaluer aussi l'excrétion biliaire (avec les PAL, GGT, la bilirubine totale) qui reflète la bonne absorption des graisses et donc de la vitamine K1.

e) Diagnostic thérapeutique

En urgence, lors d'hémorragies importantes et d'état de choc, on peut administrer de la vitamine K en IV. Si le TQ revient dans les normes 30 minutes après, on peut alors confirmer l'intoxication aux AVK [41].

f) Diagnostic expérimental

Il existe d'autres tests qui ne sont pas réalisés en routine, car trop cher ou nécessitant un matériel spécifique, et qui permettent d'affiner le diagnostic.

Le dosage plasmatique des différentes molécules anticoagulantes peut être réalisé afin de connaître précisément la cause et d'adapter le traitement [13,17,25].

Lors d'absence de vitamine K ou d'administration d'anti-vitK, les facteurs dépendants de la vitamine K (II,VII,IX,X) sont produits sous forme d'acétylprotéine et relâchés dans la circulation sanguine. Le facteur est alors appelé PIVKA (Protein Induced by Vitamine K Absence or Antagonist) : ce sont les précurseurs non carboxylés des facteurs P.P.S.B. Tout comme le facteur VII est celui à la demi-vie la plus courte, le PIVKA test permet d'explorer la voie extrinsèque et est une alternative au temps de Quick. Une étude de MOUNT et al. (29) a montré qu'une valeur au PIVKA test supérieure à 150 secondes possède une spécificité supérieure à 98% et une sensibilité supérieure à 90% concernant les intoxications aux raticides anticoagulants. D'après KERWIN et al. (19), ce test est plus sensible que le temps de Quick chez le chien. Chez le chat souffrant de lipidose hépatique, de sévère cholangiohépatite ou entérite, ou recevant un traitement à base de méthimazole contre l'hyperthyroïdie, le PIVKA test est également plus sensible que le TQ, le TCA, la numération plaquettaire et le dosage de fibrinogène. Il est donc recommandé lors de chirurgie sur chat non sain.

Un test a été mis en place pour détecter la présence ou non d'anticoagulant dans le sang grâce à un analyseur de flux latéral. D'après ISTVAN et al. (18), seule la détection de warfarine est possible de manière significative.

En résumé :

- le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse est essentiel dans la démarche diagnostique.
- le diagnostic différentiel des hémorragies est essentiel : évolution aiguë ou chronique, trouble de l'hémostase primaire ou secondaire, trouble héréditaire ou acquis.
- l'examen complémentaire essentiel dans le diagnostic est l'exploration de la coagulation sanguine avec notamment l'analyse du Temps de Quick (TQ)
- l'imagerie médicale permet la recherche d'épanchement. L'hémogramme et la biochimie permettent d'avoir un facteur pronostic.
- un diagnostic thérapeutique par utilisation de vitamine K1 est possible.
- le diagnostic expérimental est plutôt réservé au domaine de la recherche.

D. Pronostic

[3,7,41,49]

En l'absence de traitement, chez les carnivores domestiques, la mort peut survenir dans les 1 à 6 jours après l'apparition des symptômes. Le pronostic est bon quand les symptômes sont traités de manière précoce et adéquatement. Le taux de survie chez le chien est de 80 à 92%. Cependant plusieurs facteurs peuvent réserver ce pronostic.

1. Facteurs extrinsèques

- Le délai d'intervention : plus il est précoce meilleur est le pronostic. La réalisation d'un TQ 48 heures après l'ingestion suspectée permet de mettre en place un traitement antidotique préventif et ce, avant même l'apparition des signes cliniques.

- L'exposition aux raticides : une ingestion unique est de meilleur pronostic qu'une intoxication chronique et cumulative.

- L'observance : si le traitement est arrêté avant, les symptômes réapparaissent et sont en général plus graves voire fatals.

2. Facteurs intrinsèques

- L'espèce : la sensibilité aux AVK varie selon les espèces. Ainsi les plus sensibles sont les rongeurs, lagomorphes, carnivores domestiques, les rapaces et les suidés. Les moins sensibles sont les volailles et les ruminants. Les oiseaux, l'Homme et les équidés présentent une sensibilité intermédiaire.

- L'âge : les plus jeunes (moins de 2 mois) ont un équipement immature enzymatique incomplet et les plus âgés ont des organes défaillants. Dans les 2 cas, cela conduit à une augmentation de la persistance hépatique des AVK et une diminution de leur élimination d'où une toxicité prolongée.

- Le poids : la DL50 augmente avec le poids. Une ingestion d'une certaine quantité pourra entraîner de sévères conséquences sur un Yorkshire mais n'aura aucun effet sur un Saint Bernard par exemple.

- L'importance du syndrome hémorragique, surtout lorsqu'il y a atteinte des organes vitaux (cœur, cerveau, poumons).

- Les maladies intercurrentes (coagulopathies héréditaires, hépatopathies, néoplasies...) provoquant déjà des troubles du sang et pour lesquels le traitement antidotique à la vitamine K1 est souvent insuffisant

- Le stade physiologique : les femelles gestantes ou en œstrus sont plus sensibles.

En résumé :

- en général, le pronostic est bon lorsque le traitement est mis en place suffisamment tôt.

- de nombreux facteurs entrent en jeu dans le pronostic. Des facteurs extrinsèques : délai d'intervention, observance et exposition aux raticides. Et des facteurs intrinsèques : l'espèce, l'âge, le poids, l'intensité des symptômes, les maladies intercurrentes, les traitements en cours et le stade physiologique.

E. Traitement

[7,15,16,20,36,37,38,41,42,44,46,50]

Le protocole est déterminé par le temps entre l'ingestion et la présentation au vétérinaire et s'il y a présence de signes cliniques ou non. Il faut d'abord limiter l'absorption du toxique. Ensuite l'antidote est administré dès l'augmentation des temps de coagulation. Si besoin on donne également un traitement symptomatique. Attention à bien traiter la portée dans le cas de femelles allaitantes intoxiquées.

1. Pour un animal asymptomatique

Soit le toxique n'a pas été absorbé soit il n'y a pas encore de signes cliniques.

a) Limiter l'absorption du toxique

On veut limiter son absorption car la biodisponibilité par voie orale est complète. Si l'ingestion a eu lieu il y a moins de 3 heures, on fait vomir l'animal. Au SIAMU, il est proposé de faire vomir l'animal jusqu'à 24 heures après car il se peut que l'appât reste dans l'estomac. Attention il ne faut pas le faire si l'animal présente des troubles de la vigilance ou des convulsions afin d'éviter des fausses déglutitions.

Chez le chien, on fait vomir à l'aide d'apomorphine : de 0,05 à 0,1 mg/kg en SC [16,42], de 0,02 à 0,04 mg/kg en IM [16,37] ou de 0,02-0,03 mg/kg en IV [16,37].

Chez le chat, il ne faut pas utiliser ce dérivé morphinique pour éviter les risques de délire morphinique. On utilise plutôt des α 2-agonistes : xylazine (ROMPUN®) à 0,5-1 mg/kg en SC ou de la médétomidine (DOMITOR®) à 30-90 μ g/kg en IM.

Dans le cadre du CNITV [2], lorsque l'on a les propriétaires au téléphone, on peut leur demander de faire vomir leur animal avec de l'eau oxygénée à 10 volumes que l'on trouve en pharmacie. Pour les animaux de plus de 10kg, on fait ingérer 1 cuillère à soupe d'eau oxygénée pure, on attend 15 minutes, si au bout des 15 minutes, l'animal n'a toujours pas vomi, on peut lui redonner une cuillère à soupe. S'il n'a toujours pas vomi au bout de 15 minutes on s'arrête ici. Dans tous les cas, que l'animal ait vomi ou non, on lui donne un pansement digestif car l'eau oxygénée est très irritante pour la muqueuse gastrique. Pour les animaux de moins de 10kg, on procède de la même façon mais avec une cuillère à café.

L'utilisation d'un adsorbant comme le charbon végétal activé (TOXICARB®, CARBOVITAL® 1 à 2 g/kg en PO après dilution dans de l'eau à 10 à 20%, CARBODOTE® 2-5mL/kg) est très efficace. Il existe aussi d'autres adsorbants tels que le Kaolin (KAOPECTATE®) ou des purgatifs doux comme la paraffine. Il faut répéter les administrations toutes les 4 à 6 heures du fait de l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

L'utilisation de cholestyramine a déjà été décrite par l'homme. A la dose de 4g par voie orale, trois fois par jour, elle permettrait de réduire le temps de demi-vie plasmatique et de favoriser l'élimination de l'AVK.

Lorsque l'ingestion a eu lieu il y a plus de 3 heures, le toxique est déjà dans les intestins. La seule indication à faire vomir et si l'appât est toujours présent dans l'estomac. On utilise alors les adsorbants décrits ci-dessus.

Des questions se posent quant à l'utilisation de phénobarbital car celui-ci entraînerait une induction enzymatique qui faciliterait l'élimination de l'AVK.

b) Prévenir l'apparition des symptômes

Même après avoir essayé de limiter l'absorption du toxique, une certaine quantité a pu passer d'où la nécessité de suivre l'animal dans les 48h pour surveiller l'apparition éventuelle de symptômes ou la modification des temps de coagulation.

Si 48 heures après, le TQ est normal, l'intoxication est contrôlée et le traitement à la vitamine K1 n'est pas nécessaire. Sinon on peut réaliser un traitement préventif à la vitamine K1 dès l'ingestion du toxique. En pratique la réalisation d'un TQ à 48-72 heures après l'ingestion est moins coûteuse et moins fastidieuse pour le propriétaire qu'un traitement à la vitamine K1.

2. Pour un animal symptomatique

Lorsque l'animal présente déjà des signes d'hémorragies, l'état général peut rapidement se dégrader. Il s'agit d'une urgence. En fonction de la localisation des hémorragies, les fonctions vitales peuvent être touchées. Il faut garder l'animal au calme et au chaud, réaliser des manipulations douces pour éviter les hématomes.

a) Situation d'urgence

Dans les cas d'extrême urgence, il y a plusieurs étapes à suivre.

- Réaliser un bilan clinique : c'est la méthode de l'ABC. A pour Airway : vérifier que les voies respiratoires sont dégagées. B pour Breathing, vérifier que l'animal ventile bien, si nécessaire le mettre sous oxygénothérapie et sous ventilation contrôlée. C pour Circulation, réaliser un massage cardiaque si arrêt cardiaque. Les hémorragies entraînent une hypovolémie, puis une hypoperfusion tissulaire donc une hypoxie et une souffrance tissulaire. Tout ceci stimule le système sympathique qui va induire une vasoconstriction périphérique et une tachycardie. A la fin l'animal est en choc soit cardiogénique par défaillance de la pompe cardiaque soit hypovolémique par les pertes trop importantes de sang.

- Lutter contre l'hypoxémie : le déficit d'oxygénation peut être du au déficit d'hématose pulmonaire ou du déficit du transporteur à cause de l'anémie. Un paramètre fiable à suivre est la CaO_2 (contenu artérielle en O_2) car elle tient compte non seulement de l'efficacité de l'hématose pulmonaire mais aussi des pertes sanguines, reflétées par le taux d'hémoglobine.

Il faut également gérer la douleur car les catécholamines aggravent les troubles hémodynamiques et électrolytiques, augmentent les risques d'arythmie et augmentent les besoins en O_2 , ce qui est délétère.

En cas d'épanchement pleural, il ne faut pas drainer la totalité du liquide car ce liquide peut permettre la compression de brèches.

En cas d'hémorragies pulmonaires il est conseillé de réaliser les mesures non spécifiques de réanimation : oxygénation par sonde ou par cage, éventuellement une transfusion lorsque l'hématocrite est inférieur à 15% chez le chien.

- Lutter contre l'hypovolémie : la perfusion n'est pas suffisante pour restaurer le volume circulant, de plus elle dilue les facteurs de coagulation qui sont déjà en nombre réduit. L'animal est en état de choc lorsque la volémie a chuté de plus de 30%. Il faut qu'elle ait chuté de plus de 15% pour pouvoir la détecter cliniquement. Par perfusion on utilise un soluté isotonique cristalloïde de Ringer Lactate ou de NaCl 0,9% à 10mL/kg sur 20 minutes. Lors de choc on utilise un soluté hypertonique de NaCl 7,5%. Les solutés à base de dextran ou de HEA sont à éviter car ils interfèrent avec les facteurs de coagulation VIII et le facteur tissulaire. Par transfusion, non seulement on corrige la volémie mais en plus on apporte les éléments nécessaires à la coagulation. Il est vital de transfuser 10 à 20 mL/kg/h si l'hématocrite est inférieur à 13% chez le chien et 11% chez le chat.

Restaurer la coagulation plasmatique consiste à apporter directement les éléments de coagulation car la restauration de ces éléments suite à l'administration de l'antidote est différée.

En premier lieu on apporte du sang frais dans les 24 heures après son prélèvement. S'il est conservé au réfrigérateur à 1-6°C il peut être utilisé jusqu'à 20 jours. Sinon après 8 heures, les plaquettes, leucocytes, facteurs V, VIII et de Von Willebrand sont perdus, cependant ils ne sont pas complètement nécessaires à la restauration de la coagulation.

On peut également apporter du plasma frais (utilisable dans les 16 jours si conservé à 4°C) ou congelé (utilisable 5 ans si conservé à -20°C). On l'utilise sur des animaux peu anémiés. 8 heures après son prélèvement le plasma n'est plus frais. On transfuse 20mL/kg sur 6 heures.

L'efficacité et l'innocuité de l'utilisation d'un complexe prothrombinique (concentré lyophilisé de facteurs vitamine K-dépendant humain) à 0,5-1mL/kg reste à démontrer.

- En cas d'arrêt cardio-respiratoire, il faut mettre en place un protocole de réanimation.

b) Traitement antidotique

[7,15,16,20,24,41,42]

Le traitement antidotique à la vitamine K1 est le traitement spécifique d'une intoxication aux AVK.

- Vitaminothérapie initiale : on réalise une 1^{ère} injection en IV lente de 2-5 mg/kg deux fois à 12 heures d'intervalle. On peut également la réaliser en IR chez les petits animaux à raison de 5mg/kg. L'état de réplétion du rectum peut altérer l'efficacité du traitement. Si l'animal défèque dans les 10 minutes, on peut ré-administrer le traitement. Cette voie, tout aussi efficace que la voie veineuse est intéressante chez l'animal en hypovolémie. Comme les AVK traversent la barrière placentaire et passent dans le lait, ne pas oublier de traiter les petits en intra-rectale. Le TQ est alors normalisé dans l'heure qui suit. On ne réalise pas d'IM ni de SC car il y a risque de formation d'un hématome et la vitamine K1 n'est pas résorbée.

- Poursuite du traitement : par voie orale (PO), 2-5 mg/kg/j sans interruption. Après 1 semaine de traitement certains vétérinaires abaissent la posologie à 2 mg/kg. Est-ce suffisant ? Si on doute, on peut réaliser un TQ 48 heures après l'arrêt du traitement. L'un des objectifs de cette thèse est aussi d'essayer d'affiner le traitement à réaliser lors d'une intoxication aux rodenticides anticoagulants chez le chien.

Tableau VII : Les formes galéniques de vitamine K1 disponibles en médecine vétérinaire et leurs posologies [41]

<i>Présentations galéniques vétérinaires</i>	<i>Vitamine K1 injectable TVM 10mg/ml, ampoule de 5ml</i>	<i>Vitamine K1 comprimés TVM 50mg/cp</i>
<i>Posologies</i>	2 à 5 mg/kg IV* lente ou IR**, soit 0,1 à 0,5 ml/kg	Relais impératif PO** : 2 à 5 mg/kg
<i>Fréquence d'administration</i>	Le premier jour : 2 injections à 12 heures d'intervalle (possibilité de réaliser la totalité du traitement par voie rectale au besoin)	Une fois par jour, en une seule prise, pendant 3 à 6 semaines, suivant le toxique incriminé.

* voie intra-veineuse ; ** voie orale ; *** voie intra-rectale

Les ampoules doivent être conservées dans leur boîte et à l'abri de la lumière car la vitamine K1 est détruite par la lumière.

Concernant la durée du traitement, elle dépend de la molécule incriminée et de sa persistance dans le tissu hépatique. En effet cette persistance conditionne la durée d'élimination de la molécule et donc sa toxicité. Cette persistance hépatique augmente avec la génération des molécules. Des durées ont été fixées pour le temps de traitement, cependant aucune étude n'a démontré ni la validité ni la pertinence de ces durées. Un article de MOUNT et al. [28] de 1988 parle d'un temps de traitement de 5 à 7 jours pour les molécules de première génération et de 2 semaines si un contrôle avec TQ est effectué à la fin du traitement, 3 semaines sinon, pour les molécules de 2^{ème} génération. Néanmoins, aucune autre étude précise n'est venu démontrer ces durées de traitement et ces dernières ont été depuis rallongées. Il s'agit d'un des objets de cette thèse dans laquelle on fera une analyse des cas d'intoxications aux AVK au CNITV afin de voir si ces temps de traitement sont vraiment pertinents.

Dans tous les cas, il est conseillé de suivre le TQ 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement.

Des traitements prolongés ont été nécessaires malgré des concentrations plasmatiques résiduelles et ce, du fait de la présence de métabolites actifs.

Tableau VIII : Durée du traitement vitaminique en fonction du toxique incriminé [2,41]

<i>Nom de l'anti-coagulant</i>	<i>Génération</i>	<i>Durée du traitement per os</i>
Brodifacoum	2 ^{ème}	5 semaines
Bromadiolone	2 ^{ème}	3 semaines
Chlorophacinone	1 ^{ère}	3 semaines
Coumafène	1 ^{ère}	2 semaines
Coumatrétraly	1 ^{ère}	2 semaines
Difénacoum	2 ^{ème}	4 semaines
Diféthialone	2 ^{ème}	5 semaines
Diphacinone	1 ^{ère}	5 semaines
Flocoumafène	2 ^{ème}	5 semaines

Si on ne connaît pas le toxique, on traite au moins 4 semaines, dans l'idéal 5, avec la réalisation d'un TQ 48 heures après l'arrêt du traitement. Si le TQ a augmenté, on reprend le traitement pour une durée d'au moins 10 jours. D'après MOUNT et al. [28] une semaine en plus suffirait.

- Non-efficacité du traitement. Par ordre décroissant de fréquence, voici les principales causes d'échec du traitement.

- Arrêt précoce du traitement. Les signes cliniques réapparaissent alors de manière beaucoup plus grave et le pronostic vital est engagé.

- Administration de vitamine K3 au lieu de vitamine K1. Sa transformation en vitamine K1 par la flore digestive n'est pas assez rapide ou suffisante.

- La posologie n'était pas adaptée.

- La voie d'administration n'était pas correcte : SC et IM à proscrire si l'animal présente des troubles de la coagulation car l'injection peut entraîner la formation d'un hématome interdisant la résorption de vitamine K.

- Présence de problèmes fonctionnels (vomissements, mal assimilation), administration d'adsorbants ou de médicaments (AINS ou cimétidine à cause du taux de liaison aux protéines plasmatiques) ou d'antibiotique (sulfamide-triméthoprim, métronidazole, néomycine) qui sont responsables d'une augmentation de la toxicité des AVK

- Une mauvaise observance, le mélange dans la nourriture et la persistance des appâts dans l'environnement.

Le traitement à la vitamine K1 n'est pas sans risque non plus.

- S'il y a un contact cutané, une réaction d'hypersensibilité peut se mettre en place.

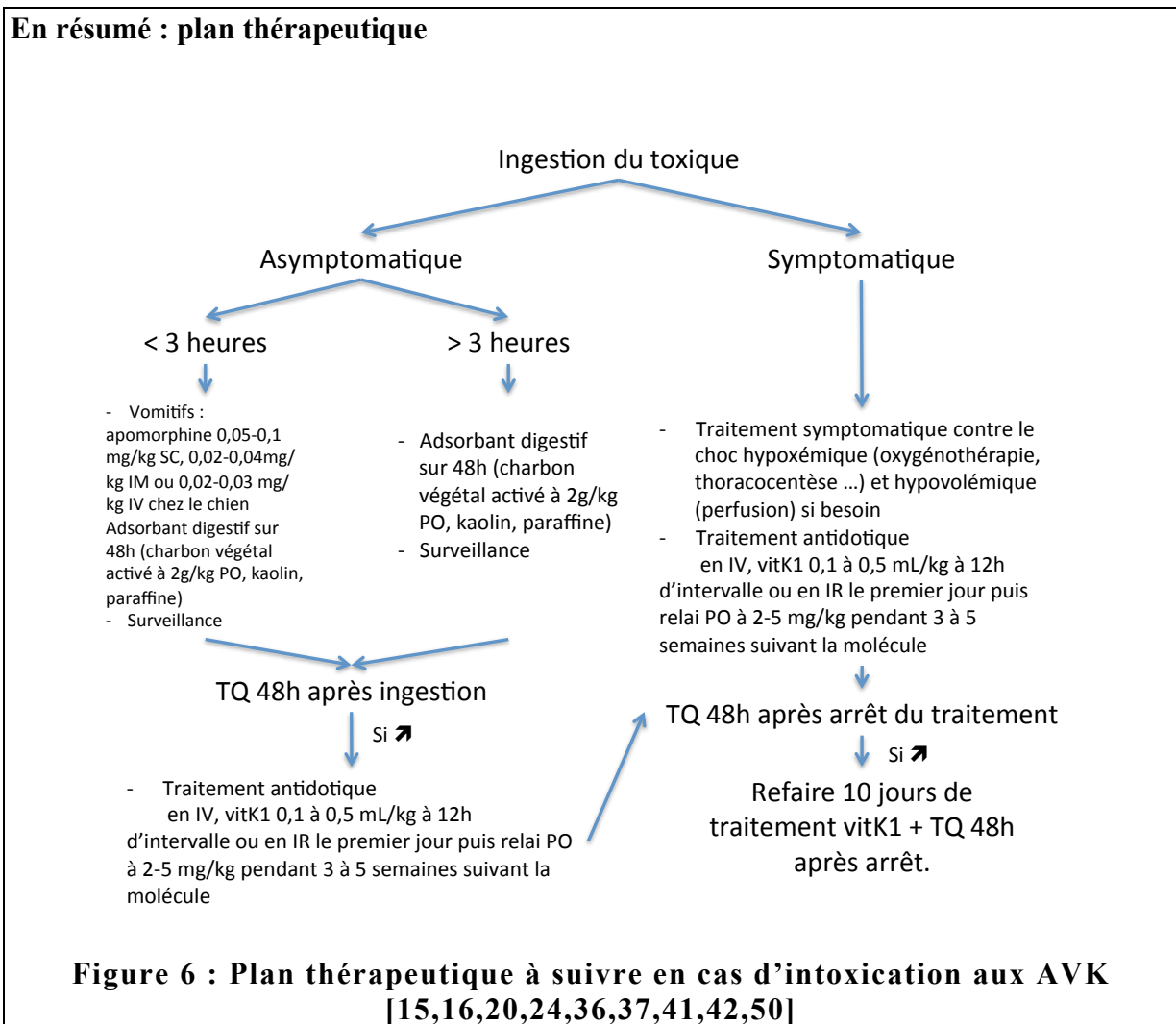
- L'utilisation par voie orale est la moins dangereuse.

- Le traitement est cher, surtout pour un chien de grande taille, et il faut s'assurer par la mesure de TQ qu'il est utile avant de le mettre en place.

- La prévention peut être dangereuse, si à l'arrêt de la thérapie, la cause n'a pas été identifiée et que les paramètres ne sont pas surveillés. La mesure de la concentration plasmatique et la connaissance des temps de demi-vie permettraient d'éviter d'arrêter le traitement trop tôt. Cependant, nous n'avons à l'heure actuelle que très peu de données, il est

alors nécessaire de toujours baser le traitement à la vitamine K1 aux paramètres de la coagulation.

- Des cas de présence de corps de Heinz, signes de méthémoglobinisation, dans les globules rouges ont été reportés chez le chien après administration de 4mg/kg/j sur 5 jours de vitamine K1.



**PARTIE II : ETUDE PROSPECTIVE DES INTOXICATIONS
AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS CHEZ LE CHIEN**

La deuxième partie de ce travail a pour but de faire l'état des lieux sur la prise en charge de ces intoxications chez le chien par les vétérinaires en France sur l'année scolaire 2015-2016. Une autre fonction de ce travail est d'essayer de vérifier la pertinence des temps de traitement antidotique donnés en fonction de la génération de molécule d'anti-vitamine K. En effet, comme vu précédemment, aucune des durées de traitement n'a été validée par des études précises.

I. Matériel et méthodes

Afin de réaliser ce travail, une étude de cas à l'aide d'un questionnaire a été mise en place. Ce recueil de cas a pu être possible grâce à une collaboration avec les permanents travaillant au CNITV.

La population cible est tous les chiens : toutes races, sexes, âges, poids confondus. Les cas ont été recueillis au CNITV entre octobre 2015 et mai 2016. N'ont été intégrés dans cette étude que les cas où :

- un vétérinaire, et non un particulier, appelle le CNITV.
- l'exposition est certaine. C'est-à-dire que le propriétaire est témoin de l'ingestion du toxique et/ou l'intoxication est mise en évidence lors de l'induction de vomissements et/ou le tableau clinique et la réponse au traitement antidotique sont compatibles avec une intoxication aux AVK.
- les molécules incriminées sont connues et ont été retenus les cinq les plus fréquentes, à savoir le difénacoum, la diféthialone, la bromadiolone, le brodifacoum et la chlorophacinone.

Une fois le numéro de téléphone de la clinique vétérinaire récupérée par le permanent, les vétérinaires sont rappelés dans la semaine suivant leur appel afin de recueillir les informations nécessaires pour remplir le questionnaire par téléphone.

Les paragraphes suivants décrivent le contenu de ce questionnaire.

A. Commémoratifs

La première partie consiste à récupérer les informations sur l'animal : sexe, stérilisation, race, âge et poids. Les résultats de l'enquête FACCO / TNS SOFRES de 2012 [10] répertorient la proportions de mâles et de femelles stérilisés ou non sont utilisés pour la réalisation des tests statistiques en tant que fréquence théorique de référence.

L'état de santé de l'animal avant ingestion du toxique est également demandé : bon, correct, mauvais ou critique. Il s'agit d'une évaluation subjective donnée par le propriétaire au vétérinaire qui aura une valeur pronostic pour l'animal.

Les maladies intercurrentes signant des affections hépatiques, rénales, pancréatiques, hématologiques ou des coagulopathies héréditaires sont également demandées car ces maladies vont augmenter la toxicité des AVK chez ces patients.

Savoir si le patient est sous traitement lors de l'ingestion du toxique a également son importance. En effet, les AINS, certains anti-histaminiques comme la cimétidine ou certains antibiotiques comme le chloramphénicol, les sulfamides, métronidazole ou néomycine se fixent aux protéines plasmatiques et ainsi augmentent la fraction libre du toxique et donc sa toxicité.

Savoir si la chienne est gestante ou en lactation est également demandé car ceci aura un impact sur le traitement éventuel des chiots.

Enfin la date d'ingestion et la date de première visite chez le vétérinaire sont importantes à connaître au niveau épidémiologique car elles conditionneront en partie le traitement à mettre en place. La date de première visite chez le vétérinaire est séparée en 5 classes : inférieur à 3 heures (permet la réalisation d'un traitement émétisant, entre 3 et 48 heures (avant l'apparition d'un syndrome hémorragique mais trop tard pour un traitement émétisant), entre 48 et 72 heures qui est le moment où les signes cliniques liées à l'intoxication apparaissent le plus fréquemment, après 72 heures et puis inconnu.

B. Caractéristiques du toxique

Le principe actif est important à savoir : difénacoum, diféthialone, bromadiolone, brodifacoum ou chlorophacinone.

La quantité de produit ingéré est demandée mais le plus souvent elle est estimée. Par exemple un sachet d'AVK contient 10 grammes de produits, une tablette pèse 80 grammes. Ainsi la quantité en mg/kg est estimée de manière approximative.

Pour faire un état des lieux sur les produits vendus et utilisés dans le commerce, le nom commercial du produit, lorsqu'il est connu, est recueilli. Sa forme d'utilisation aussi : poudres de pistes, céréales enrobées, pâtes, gel, farine, semoule. Enfin, les nouveaux produits sont de plus en plus vendus avec une boîte sécurisée, empêchant nos animaux domestiques de venir s'intoxiquer par accident. Il est intéressant de savoir si ces dispositifs sont efficaces.

Pour finir, lorsqu'elle est mesurée, la concentration plasmatique en principe actif est demandée.

C. Tableau clinique

A ce moment-là du questionnaire, soit les cas ne présentent pas de symptômes car les propriétaires ont vu l'ingestion du toxique et emmènent de suite leur animal chez leur vétérinaire traitant pour leur prise en charge. Soit le chien est emmené chez son vétérinaire traitant car il présente un tableau clinique.

Lorsque des signes cliniques sont présents, il est demandé s'il s'agit de signes d'atteinte de l'état général, respiratoire, cardio-vasculaire, digestive, locomotrice, oculaire, cutanée et/ou neurologique.

Dans cette étude, le tableau clinique est gradé en stade selon la sévérité des signes cliniques. Le stade 1 correspond à l'absence de signes cliniques. Le stade 2 correspond à une

faible atteinte de l'état général de type abattement. Enfin le stade 3 correspond au syndrome hémorragique, regroupant tout signe clinique et/ou paraclinique évoquant fortement ce syndrome.

Le délai d'apparition des signes cliniques après l'ingestion du toxique est demandé et divisé en plusieurs groupes : avant 48 heures, entre 48 et 72 heures, entre 3 et 10 jours et plus de 10 jours. Ce découpage est réalisé à partir du mode d'action des AVK et de l'apparition des signes cliniques développés dans la première partie de ce document.

Il est aussi demandé au vétérinaire s'il réalise un temps de Quick avant tout traitement à la vitamine K1, le jour de l'admission du chien ou au moins 48 heures après l'ingestion. Et si oui, quelle est sa valeur.

D. Traitement

Concernant le traitement, il est demandé si le vétérinaire fait vomir l'animal. Cette option est envisageable lorsque le chien est reçu en consultation au plus tard 3 heures après l'ingestion du toxique. Les autres traitements symptomatologiques qui sont demandés s'ils ont été mis en place sont l'administration de charbon végétal activé ou autre adsorbant digestif et la mise sous perfusion. A chaque fois, la molécule ou le type de soluté ainsi que la voie d'administration, la posologie et le temps d'administration après l'ingestion du toxique sont demandés.

Si le traitement antidotique à la vitamine K1 est réalisé, les mêmes informations sont recueillies ainsi que la durée de traitement demandée à être réalisée au propriétaire par le vétérinaire.

E. Evolution

A la fin du premier appel, il est systématiquement demandé au vétérinaire si un temps de Quick sera réalisé 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement. Plusieurs options sont envisageables à ce moment là. Soit :

- la prise de sang et le temps de Quick sont réalisés à la clinique vétérinaire.

- la prise de sang est réalisée à la clinique et le prélèvement est envoyé au campus vétérinaire de VetAgro-Sup pour le temps de Quick. Le protocole envoyé au vétérinaire est le suivant :

« La prise de sang doit être effectuée sur tube citraté. Le plasma doit être vite séparé par centrifugation et peut ensuite être placé dans un tube en plastique. Il faut :

- L'envoyer sous couvert de froid

- En précisant votre nom, la race, l'âge et le poids de l'animal, la date de prélèvement

- Préciser si l'animal a eu d'autres signes cliniques durant le traitement et quand.

- Préciser si le propriétaire a fait la totalité de la durée de traitement et si non combien de jours.

- En inscrivant la mention "A congeler dès la réception" »

- le propriétaire ne souhaite pas ramener son animal 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement et aucun contrôle du temps de coagulation n'est assuré.

Dans tous les cas, le vétérinaire est rappelé à la fin du traitement pour récupérer le résultat du temps de Quick, pour savoir si l'animal a survécu et a présenté d'autres signes cliniques durant le traitement et pour savoir si ce dernier a bien été réalisé en entier par le propriétaire. Et si non, combien de temps le traitement a été respecté. Si le temps de Quick n'est pas réalisé, le vétérinaire est rappelé au moins pour prendre des nouvelles de l'animal.

Si le temps de Quick n'est pas dans les normes, il est demandé au vétérinaire combien de temps l'animal est remis sous vitamine K1, s'il présente des signes cliniques durant cette période et si un temps de Quick est de nouveau réalisé 48 à 72 heures à la fin du traitement. Les vétérinaires sont rappelés autant fois qu'il est nécessaire jusqu'à la normalisation du TQ.

F. Statistiques

Le test exact (utilisant la loi binomiale) de comparaison d'une fréquence observée à une fréquence théorique a été utilisé pour étudier la proportion de mâles et de femelles dans cette étude.

Au vu des faibles effectifs, pour pouvoir comparer les différentes molécules en fonction des formes d'utilisation, le test de Fisher est réalisé en comparant d'une part la diféthialone et d'autre part les autres molécules. La table de contingence suivante (tableau IX) est utilisée.

Tableau IX : Table de contingence pour la réalisation d'un test de Fisher (n=41)

	Diféthialone	Autres molécules
Pâtes	14	12
Céréales enrobées	3	12

A cause des faibles effectifs, le test de Kruskal-Wallis de comparaison de plusieurs moyennes est réalisé pour les molécules de bromadiolone, de difénacoum et de diféthialone. Pour la même raison, un test de Mann-Whitney-Wilcoxon de comparaison de deux moyennes est réalisé pour les formes « Céréales enrobées » et « Pâtes ». De même, pour pouvoir réaliser un test de Fisher et ainsi comparer la voie d'administration du traitement antidotique en fonction du stade des individus, les individus des stades 2 et 3 sont regroupés.

Pour comparer la moyenne des poids des individus en stade 2 et celle des individus en stade 3, un test de Mann-Whitney-Wilcoxon est utilisé. Ce dernier est également utilisé pour essayer de montrer un lien entre le stade clinique du chien et le temps d'apparition des symptômes après l'ingestion du toxique.

II. Résultats

Cette étude a réuni 62 cas de chiens ayant ingéré de manière certaine un rodenticide anti-coagulant contenant du brodifacoum, de la bromadiolone, de la chlorophacinone, du difénacoum ou de la diféthialone.

A. Commémoratifs

Parmi ces 62 cas, 71% (44) sont des femelles et 29% (18) sont des mâles. 27% (17) seulement sont stérilisés (fig. 7 et 8).

Les femelles sont significativement (p -value $<0,01$) plus atteinte que les mâles dans cette étude. En revanche, il n'y a pas de différence significative par rapport à la stérilisation.

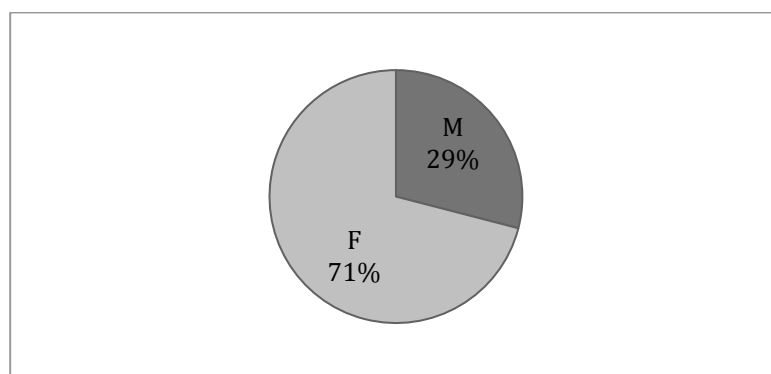


Figure 7 : Proportion de mâles et de femelles dans la cohorte de cas (n=62)

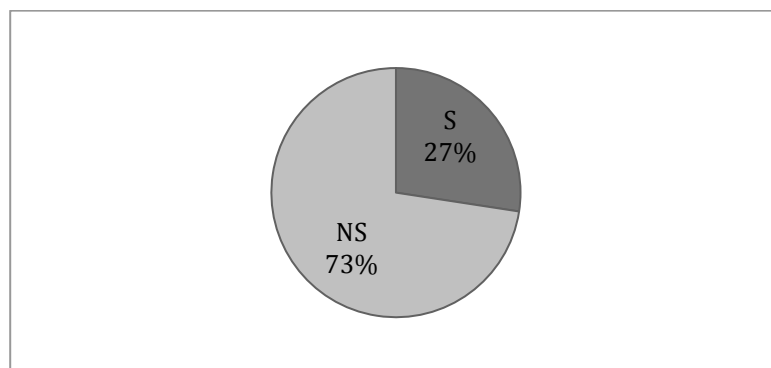


Figure 8 : Proportion de chiens stérilisés dans la cohorte de cas (n=62)

Concernant le poids et l'âge, les données sont réparties dans le tableau X et sont représentées sur les figures 9 et 10.

Tableau X : Réduction des données pour les variables « Poids » et « Âge » (n=62)

	Poids (kg)	Âge (mois)
Minimum	1,9	2
Q1	10,43	10,25
Médiane	17,5	35 (2,9 ans)
Moyenne	20,54	46,83 (3,9 ans)
Q3	30	66,75 (5,5ans)
Maximum	51	168 (14 ans)

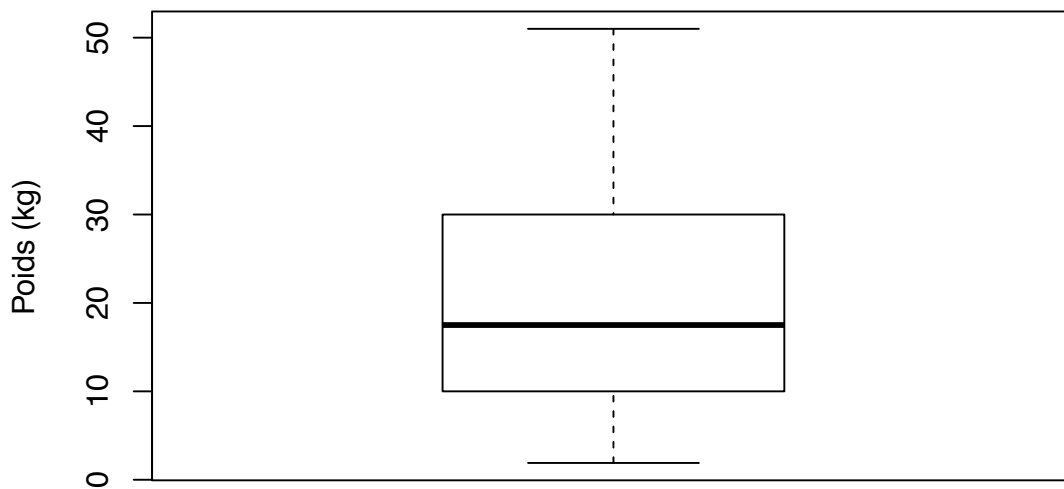


Figure 9 : Représentation de la variable « Poids » (n=62)

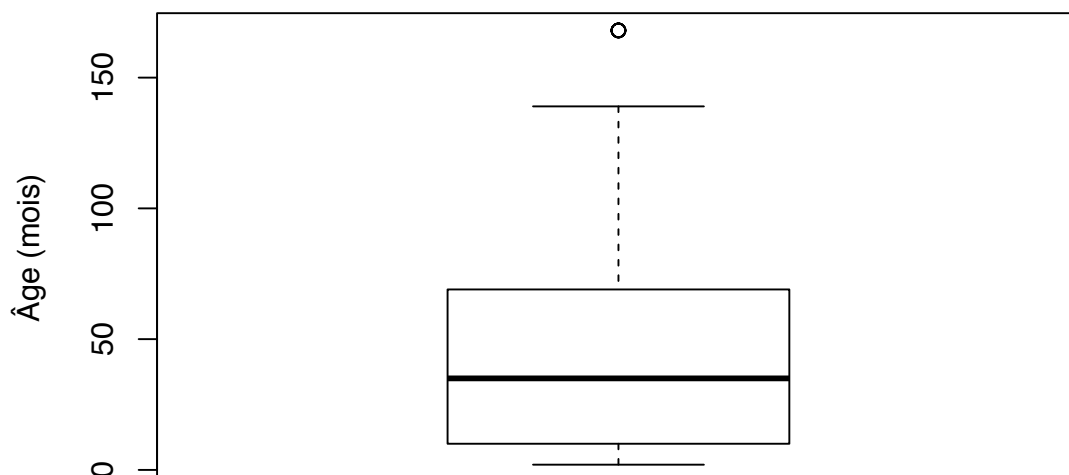


Figure 10 : Représentation de la variable « Âge » (n=62)

Un seul cas dans toute l'étude a un état de santé qualifié de mauvais par le propriétaire avant l'intoxication. Il s'agit d'une chienne non stérilisée d'environ 14 ans et pesant 3,25kg présentée chez son vétérinaire traitant 3 jours après l'ingestion du toxique à base de difénacoum. Elle présente à ce moment là des muqueuses pâles et une tachypnée compatible avec un épanchement pleural de nature hémorragique (stade clinique 3). Aucun temps de Quick n'est réalisé. Un traitement antidotique à la vitamine K1 par voie orale à la posologie recommandée (5mg/kg) est mis en place pour une durée de 28 jours. L'observance est respectée et l'animal se remet complètement.

Concernant les maladies intercurrentes, 1 chien berger belge mâle d'environ 14 ans et pesant 27kg présente une insuffisance rénale chronique et est sous traitement. Cependant il est vu par son vétérinaire 30 minutes après l'ingestion, ce qui permet la mise en place efficace d'un traitement émétisant. Un traitement antidotique est tout de même instauré avec une bonne observance. Aucun temps de Quick n'est réalisé et aucun syndrome hémorragique n'est observé.

2 animaux sont sous traitement augmentant la fraction libre du toxique dans le sang et donc sa toxicité. Une chienne Greyhound stérilisée d'environ 3 ans et demi et pesant 29kg qui était sous AINS pendant l'ingestion du toxique (chlorophacinone). Le second est une chienne Airedale terrier stérilisée de 5ans et pesant 25,5kg sous rifampicine pendant l'intoxication (difénacoum). La première a pu recevoir un traitement émétisant efficace. Un traitement antidotique a tout de même été mis en place avec une bonne observance. Aucun temps de Quick n'est réalisé mais aucun syndrome hémorragique n'est reporté à la fin du traitement. En revanche, pour la deuxième, une intoxication chronique depuis 3 à 4 semaines est suspectée. Lorsque la chienne est amenée à son vétérinaire traitant, elle présente un état général très altéré avec des muqueuses pâles, une tachycardie et un souffle systolique probablement du à l'anémie, un abattement profond, une auscultation pulmonaire et des images radiographiques compatibles avec une hémorragie pulmonaire, des hémorragies aux sites de ponctions, des hémorragies sclérales ainsi qu'une ataxie et des crises convulsives (stade clinique 3). Un temps de Quick réalisé à ce moment-là révèle un sang incoagulable. La chienne est hospitalisée avec mise en place d'un traitement symptomatique et d'un traitement antidotique (injection en IV puis relais PO). Le traitement spécifique de 28 jours est bien respecté. Aucun

temps de Quick n'est réalisé 48 heures à la fin du traitement mais la chienne s'est complètement remise à la fin du traitement et se porte très bien.

Aucune chienne dans l'étude ne présente un stade physiologique particulier, que ce soit une gestation ou une lactation.

Concernant le temps entre l'ingestion du toxique et la visite chez le vétérinaire (fig 11), dans 52% (32) des cas, il est inférieur à 3 heures. Dans 14% (9) des cas il est compris entre 3 heures et 48 heures. Il est compris entre 48 et 72 heures pour 8% (5) des cas. Dans 8% (5) des cas il est supérieur à 72 heures. Enfin dans 18% (11) des cas, il est inconnu car le propriétaire n'a pas vu l'ingestion du produit.

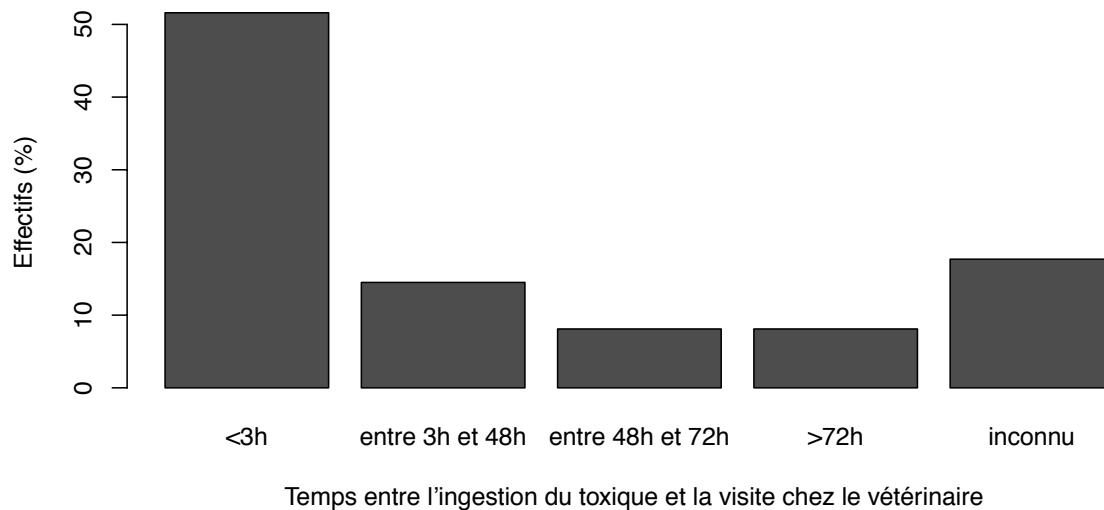


Figure 11 : Temps entre l'ingestion de l'AVK et la visite chez le vétérinaire (n=62)

B. Caractéristiques du toxique

Dans cette étude, la figure 12 montre la répartition des molécules incriminées. 37% (23) des cas concernent la diféthialone, 29% (18) le difénacoum, 21% (13) la bromadiolone, 10% (6) le brodifacoum et 3% (2) la chlorophacinone.



Figure 12 : Répartition des molécules incriminées dans la cohorte de cas (n=62)

La figure 13 montre la répartition des différentes formes d'utilisation. 42% (26) des produits incriminés sont sous forme de pâtes, 29% (18) n'est pas connu par le propriétaire, 24% (15) sont sous forme de céréales enrobées et 5% (3) sont sous forme de poudres de pistes.

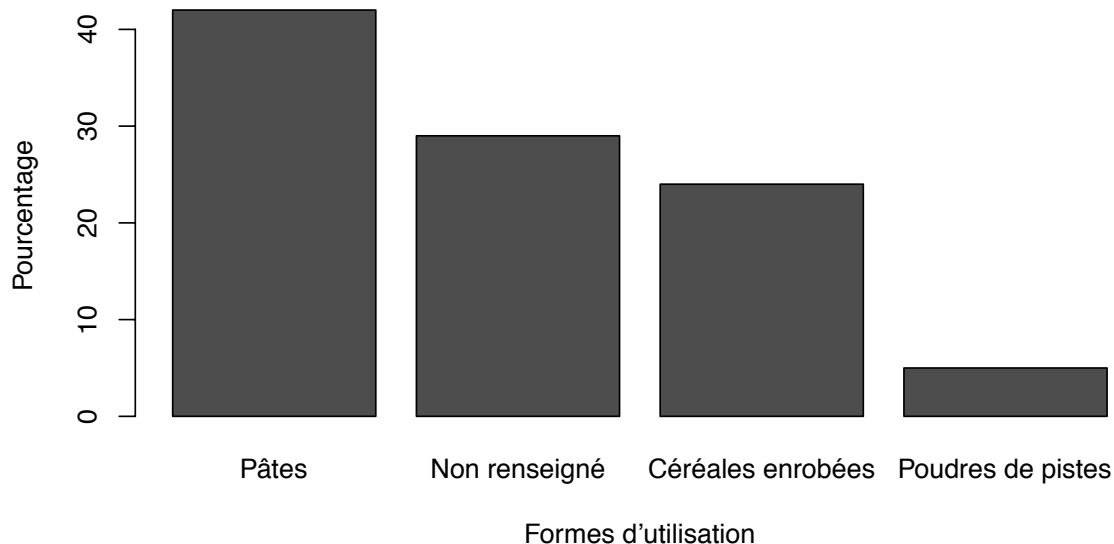


Figure 13 : Répartition des formes d'utilisation d'AVK dans la cohorte de cas (n=62)

La figure 14 montre la répartition des molécules en fonction des formes d'utilisation.

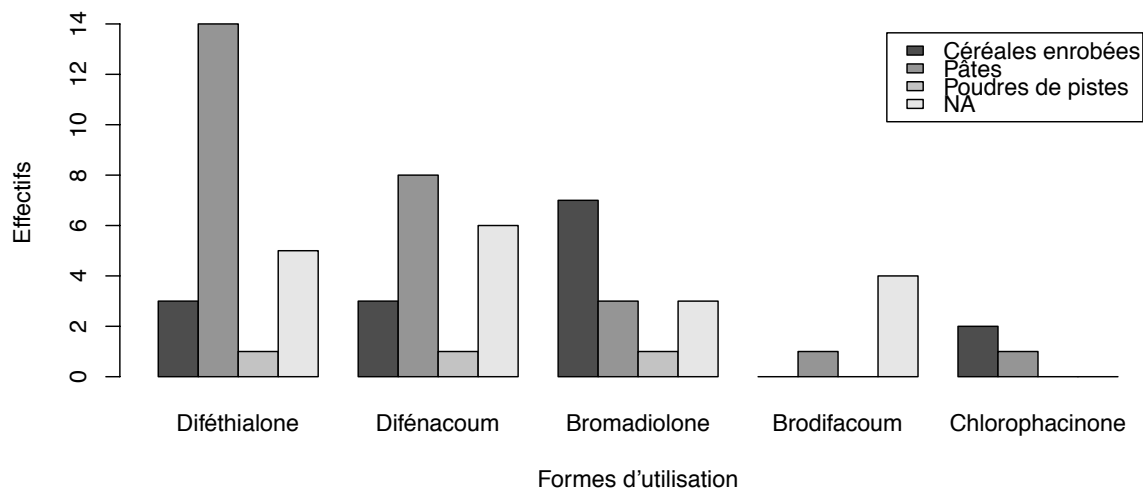


Figure 14 : Répartition des molécules en fonction des formes d'utilisation (n=62)

Avec une p-value de 0,0502 ($>0,05$), on ne peut pas dire que la diféthialone, molécule la plus incriminée dans cette étude, se retrouve plus fréquemment dans des appâts sous forme de pâtes que des appâts sous formes de céréales enrobées.

Le nom commercial du produit a pu être récupéré dans 21% (13) des cas.

Dans 58% (36) des cas, la quantité ingérée a pu être calculée. Dans tous les cas, elle reste inférieure à la DL50 publiée.

Pour des soucis de représentation graphique de la quantité ingérée en fonction des molécules incriminées (fig.15) et en fonction des formes d'utilisation (fig.16), le log10 de la quantité ingérée est utilisée.

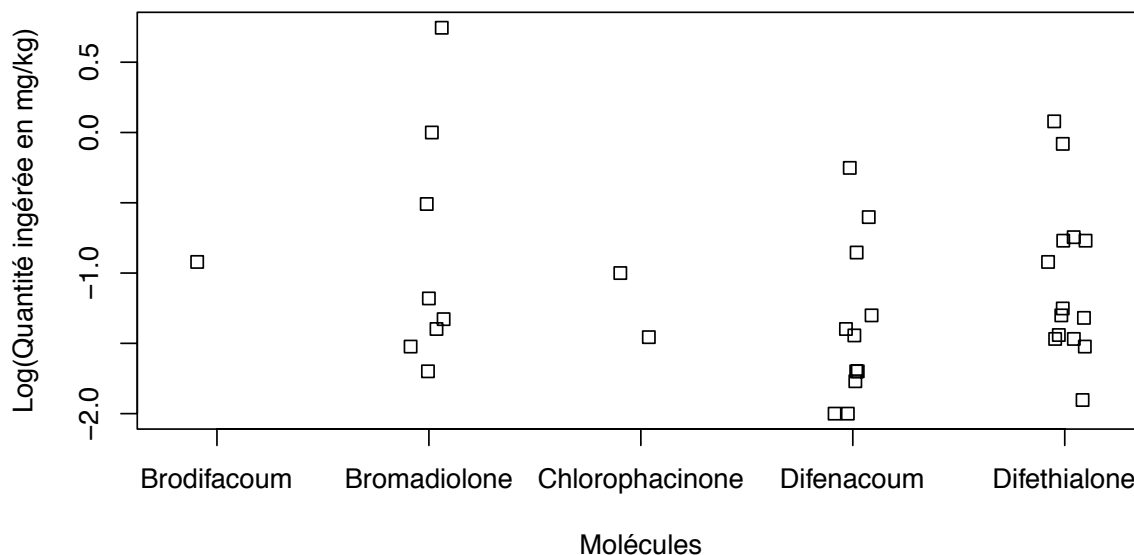


Figure 15 : Représentation du log₁₀ de la quantité ingérée en fonction des molécules incriminées (n=36)

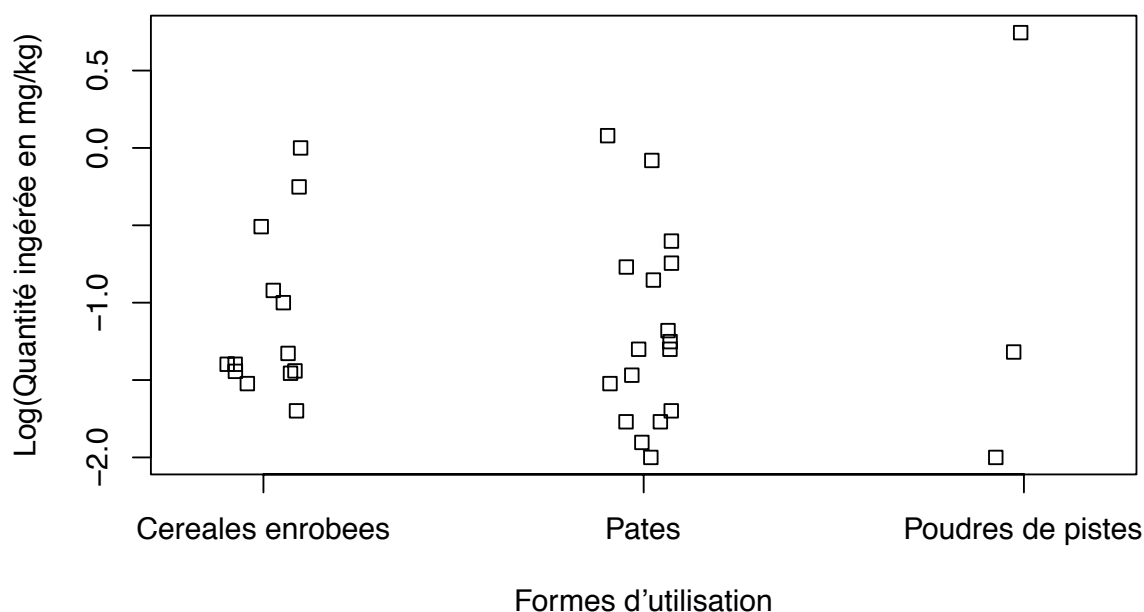


Figure 16 : Représentation du log₁₀ de la quantité ingérée en fonction des formes d'utilisation (n=33)

Il n'y a pas de différence significative ($p\text{-value}=0,297$) entre les moyennes de quantité ingérée en fonction des molécules de difénacoum, diféthialone et bromadiolone. Il n'y a pas non plus de différence significative ($p\text{-value}=0,7063$) entre les moyennes de quantité ingérée en fonction de la forme d'utilisation: 0,1826mg/kg pour « Céréales enrobées » et 0,1843mg/kg pour « Pâtes ».

Aucun des cas de cette étude ne concerne une boîte sécurisée.

Les 2 cas où une concentration sanguine du toxique a pu être évaluée sont les 2 cas survenus au service des urgences du campus vétérinaire de VetAgro-Sup. Une intoxication au brodifacoum sur un berger allemand mâle non castré d'environ 2 ans et demi et pesant 38kg. A l'admission aux urgences, il présente des muqueuses congestives, des râles à l'auscultation pulmonaire, une dyspnée, une déshydratation estimée à 5%, un épanchement thoracique et de l'épistaxis (stade clinique 3). Le temps de Quick est de 12,3 secondes. L'animal est hospitalisé et un traitement symptomatique et antidotique de 35 jours est mis en place. La concentration en brodifacoum dans son sang est de 0,07 mg/L. Le 2^{ème} cas concerne une intoxication au difénacoum chez une chienne Labrador stérilisée d'environ 8 ans et pesant 18,8kg. Son examen clinique et les examens complémentaires à son entrée aux urgences révèlent une hyperthermie à 39,3°C, une dyspnée, de l'hémoptysie, une toux grasse, un épanchement péricardique et des hémorragies médiastinales et abdominales. Le temps de Quick montre un sang incoagulable. La concentration sanguine en difénacoum est mesurée à 0,1 mg/L. Un traitement antidotique de 33 jours au lieu de 28 est mis en place. Le temps de Quick réalisé 6 jours après l'arrêt du traitement est de 11 secondes. Aucun syndrome hémorragique n'est reporté et la chienne se porte très bien.

C. Tableau clinique

37% (23) des chiens de cette étude présentent des signes cliniques contre 63% (39) qui n'en présentent aucun (fig.17).

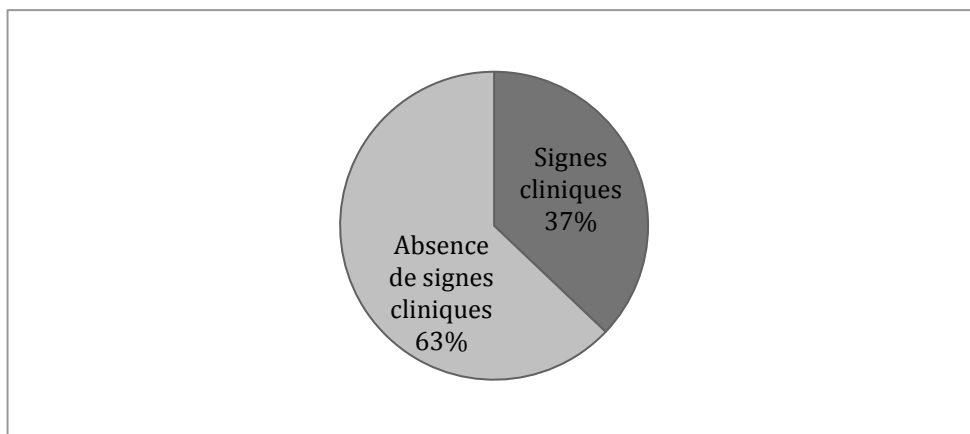


Figure 17 : Proportion de chiens atteints et non atteints dans la cohorte de cas (n=62)

Sur les 23 chiens présentant des signes cliniques, un état général altéré souvent décrit par de l’abattement, de l’anorexie, de l’amaigrissement ou bien de la déshydratation est présent chez 74% (17) des chiens. Une atteinte de l’appareil respiratoire avec de la polypnée, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, toux ou de l’épanchement thoracique ou pleural est présente chez 43% (10) des chiens. Des signes digestifs à savoir des vomissements ou des douleurs abdominales sont décrits également chez 43% (10) des animaux. Des signes cardio-vasculaires comme de l’épanchement péricardique ou des conséquences de l’anémie (tachycardie, souffle cardiaque) apparaissent chez 30% (7) des chiens. 9% (2) ont des signes cutanés avec des hématomes apparaissant sans raison particulière dans un cas ou apparaissant au niveau des sites de ponctions et d’injections dans le deuxième. Enfin une hémorragie sclérale et de l’ataxie avec des crises convulsives est rapportée chez 4% (1) des chiens. De l’hématurie est rapportée également pour 4% (1) des cas. Et un syndrome loge au niveau de la cuisse du postérieur gauche apparaît chez 4% (1) des cas. La figure 18 ci-dessous résume les effectifs des chiens présentant des signes cliniques.

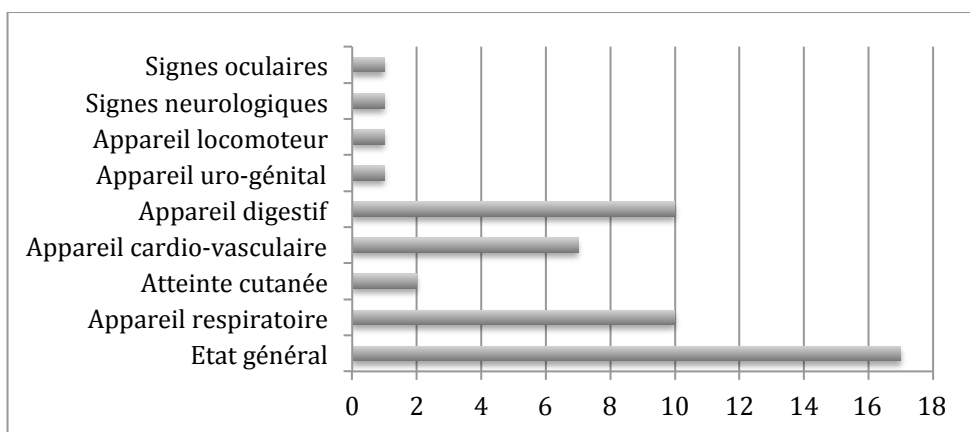


Figure 18 : Effectifs des chiens atteints présentant les différents signes cliniques (n=23)

Comme décrit précédemment, le tableau clinique est gradé selon la sévérité des signes cliniques (fig.19). Ainsi le stade 1 correspond à l'absence de signes cliniques, 13% (8) ont une atteinte légère de leur état général (stade 2) et 24% (15) présentent des signes cliniques compatibles avec un syndrome hémorragique (stade 3).

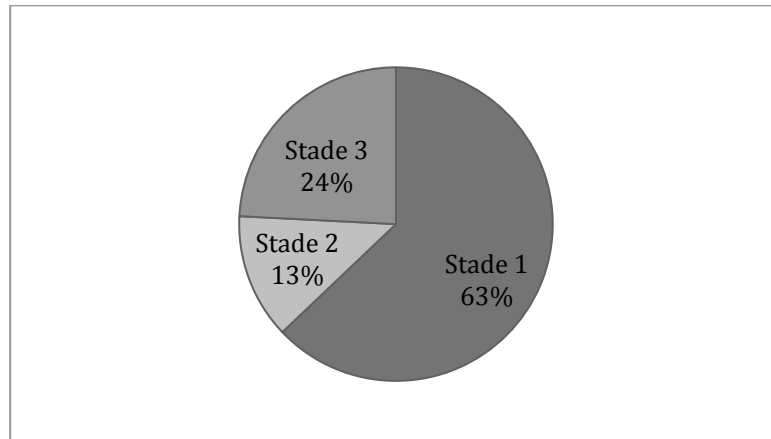


Figure 19 : Répartition du tableau clinique en stade (n=62)

La figure 20 montre la répartition du poids des chiens en fonction des stades cliniques 2 et 3, stades pour lesquelles il y a présence de signes cliniques. Il n'y a pas de différence significative ($p\text{-value}=0,4976$) entre la moyenne des poids des individus en stade 2 (25,4kg) et celle des individus en stade 3 (20,2kg).

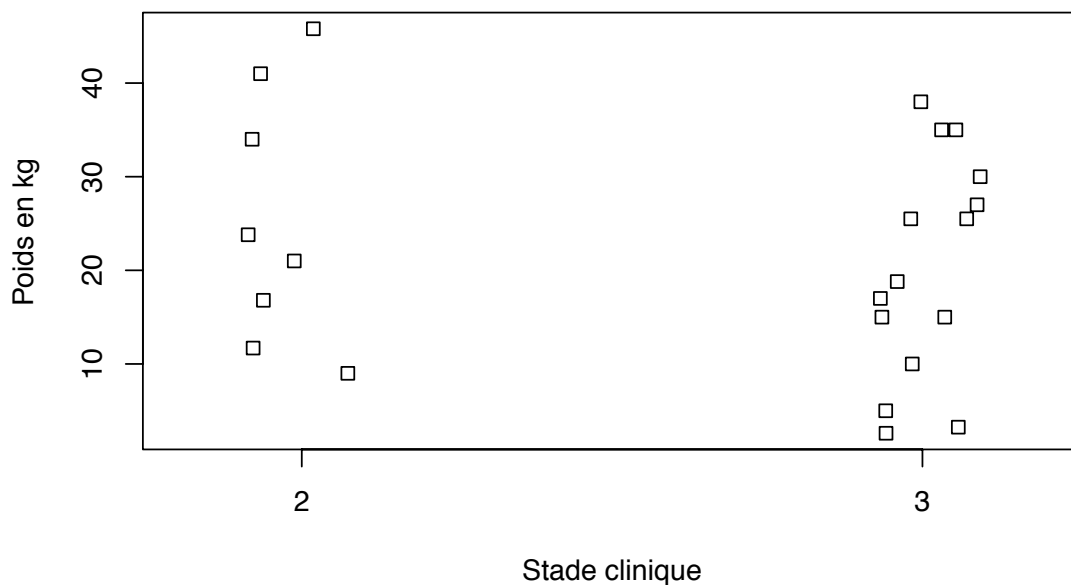


Figure 20 : Répartition des catégories de poids pour le stade clinique 2 et 3 (n=23)

En ce qui concerne le délai d'apparition des symptômes après ingestion du toxique (fig.21), sur les 23 cas de chiens atteints : 17% (4) présentent des symptômes moins de 48 heures après l'ingestion du toxique. 22% (5) expriment des symptômes entre 48 et 72 heures après l'ingestion du toxique. 13% (3) ont des symptômes entre 3 et 10 jours, 9% (2) après 10 jours. Pour 39% (9) des cas, la date d'ingestion du rodenticide anticoagulant est inconnu.

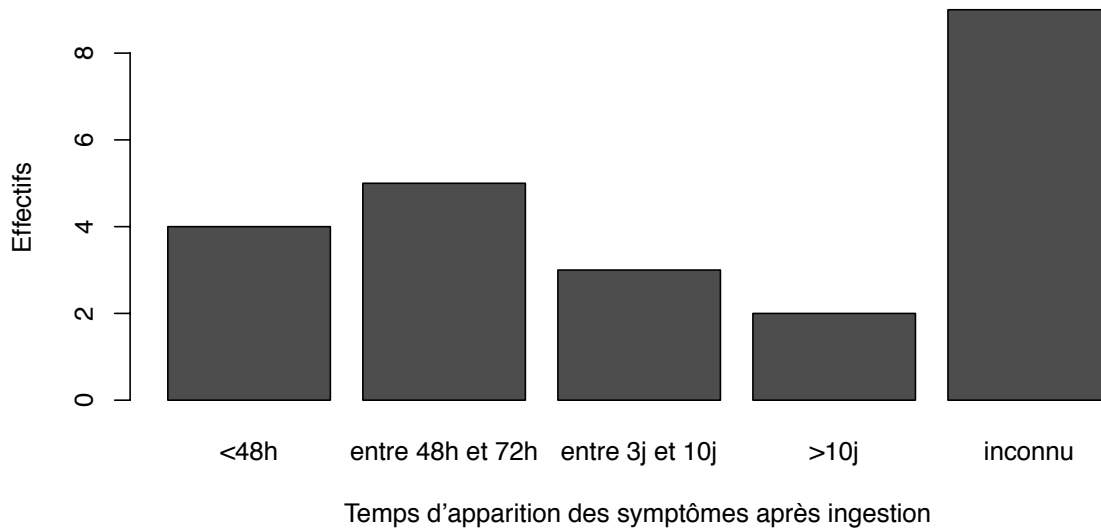


Figure 21 : Temps d'apparition des symptômes après ingestion de l'AVK (n=23)

La figure 22 répartit les effectifs selon leur stade clinique en fonction du temps d'apparition des symptômes après ingestion.

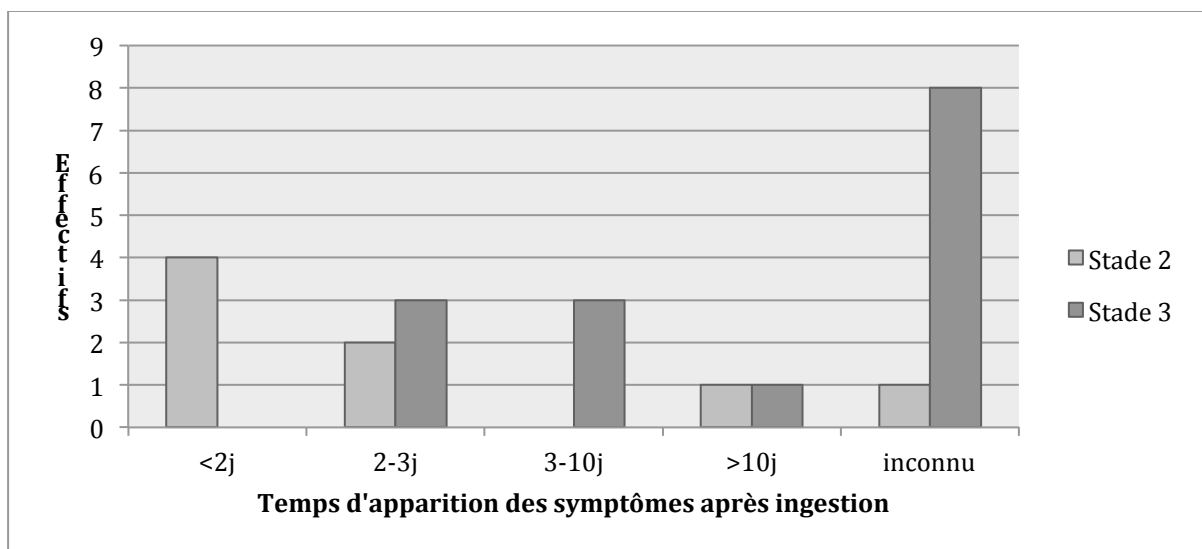


Figure 22 : Répartition des stades cliniques en fonction du temps d'apparition des symptômes après ingestion du toxique (n=23)

Il n'y a pas de lien significatif ($p\text{-value}=0,05831$) entre le stade clinique du chien et le temps d'apparition des symptômes après l'ingestion du toxique.

Le temps de Quick est réalisé dans 29% (18) des cas par le vétérinaire. Parmi ces 29%, 50% (9) sont réalisés en présence d'un stade clinique 1, 11% (2) lors d'un stade clinique 2 et 39% (7) lors d'un stade clinique 3 (fig.23). Sur les 9 cas en stade clinique 1, les vétérinaires ont fait revenir 7 chiens 48 à 72 heures après pour réaliser un temps de Quick. Pour les 2 autres, il a été réalisé le jour même.

Les vétérinaires ont fait vomir les 9 chiens présentant un stade clinique 1. Les temps de Quick étaient par la suite dans les normes sauf pour 1 cas où un traitement antidotique à la vitamine K1 a été nécessaire.

Le temps de Quick a permis de diagnostiquer une intoxication aux AVK sur les 2 chiens en stade 2 et les 7 chiens en stade 3.

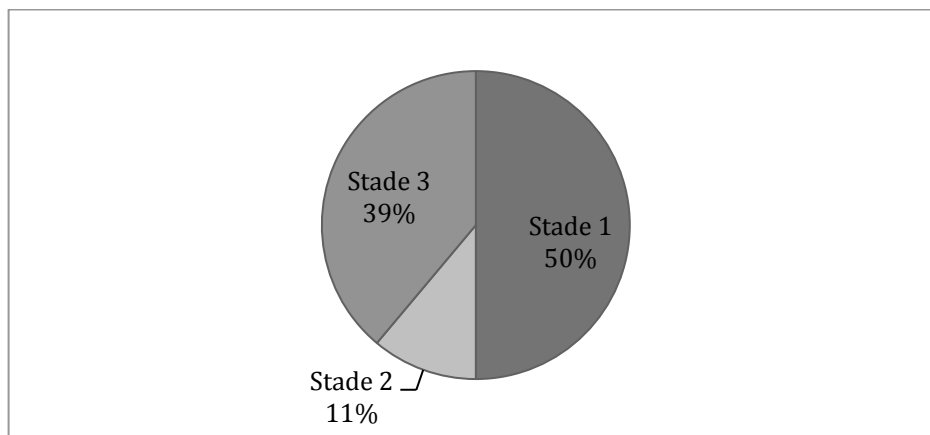


Figure 23 : Stade clinique lors de la réalisation du temps de Quick (n=18)

D. Traitement

Lors d'ingestion d'AVK, il est important de prendre en charge l'animal dans les 3 heures suivant l'ingestion du toxique lorsque ceci est possible afin de pouvoir mettre en place un traitement émétisant et ainsi empêcher en grande partie l'absorption du toxique. Dans cette étude (fig.24), 52% (32) des chiens ont reçu un traitement émétisant par leur vétérinaire moins de 3 heures après l'ingestion du toxique observée par leur propriétaire. 48% (30) ont été

emmenés alors que le délai de 3 heures avait été dépassé, rendant ce traitement potentiellement inefficace.

28,1% (9) ont reçu des doses supérieures ($>0,1\text{mg/kg}$ en SC et $>0,04\text{mg/kg}$ en IM) à celles recommandées (allant jusqu'à $0,5\text{mg/kg}$ en SC et $0,4\text{mg/kg}$ en IM). 3,1% (1) a reçu une dose inférieure ($<0,05\text{mg/kg}$ en SC) mais tout aussi efficace : $0,01\text{mg/kg}$.

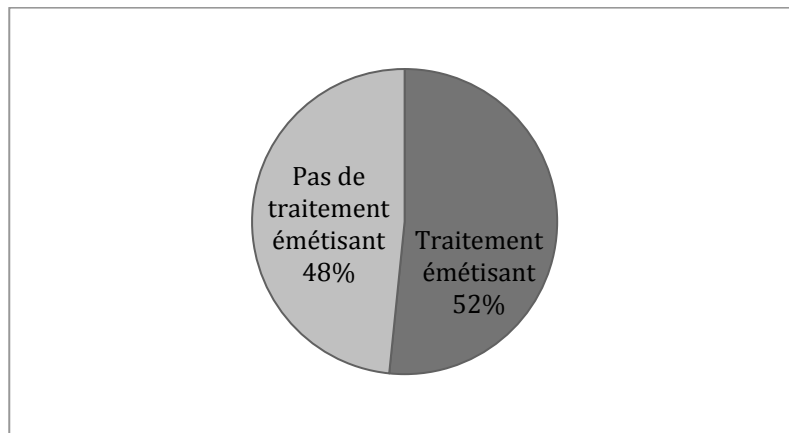


Figure 24 : Proportion de chiens arrivant dans les 3 heures suivant l'ingestion et recevant un traitement émétisant

Concernant le traitement avec un adsorbant digestif, 22,6% (14) en ont reçu un. Sur ces 14 cas, 11 sont en stade clinique 1. Les 3 cas en stade 2 sont ceux dont l'intoxication a provoqué des vomissements et une légère baisse de l'état général. Il est administré entre 20 minutes et 48 heures après ingestion selon les cas. En revanche, seul 38% (5) des vétérinaires respectent la durée minimale de 48 heures de traitement due au cycle entéro-hépatique. Les autres ne font qu'un traitement en une seule fois. Seul un vétérinaire prescrit un traitement à réaliser toutes les 6 heures comme il est recommandé. Les autres prescrivent un traitement à réaliser toutes les 8 voire toutes les 12 heures.

2/3 (10) des chiens en stade clinique 3 reçoivent une perfusion (Ringer Lactate ou NaCl). 10% (4) des animaux en stade clinique 1 et un animal en stade 2 sont également mis sous perfusion.

Sur les 62 cas, 7 (11,3%) n'ont pas reçu de traitement antidotique à la vitamine K1. Ils présentent tous un stade clinique 1, ont tous reçu un traitement émétisant dans les 3 heures suivant l'ingestion du toxique voire un adsorbant digestif. La réalisation d'un temps de Quick

48 à 72 heures après l'intoxication et un résultat dans les normes permettent pour 6 cas sur 7 de ne pas réaliser un traitement antidotique. Le septième cas est un chien berger allemand de 5 ans et pesant 40kg où aucun TQ n'a été réalisé mais un simple traitement émétisant dans les 15 minutes suivant l'ingestion du toxique. Tous les chiens en stade clinique 2 et 3 ont reçu un traitement à base de vitamine K1.

60% (9) des animaux en stade 3 reçoivent un premier traitement antidotique par voie intraveineuse à 12 heures d'intervalle avant un relais per-os. 25% (2) des chiens stade 2 également et 12,8% (5) en stade 1. Les posologies sont toujours appliquées avec les normes recommandées. Les résultats sont rapportés sur la figure 25.

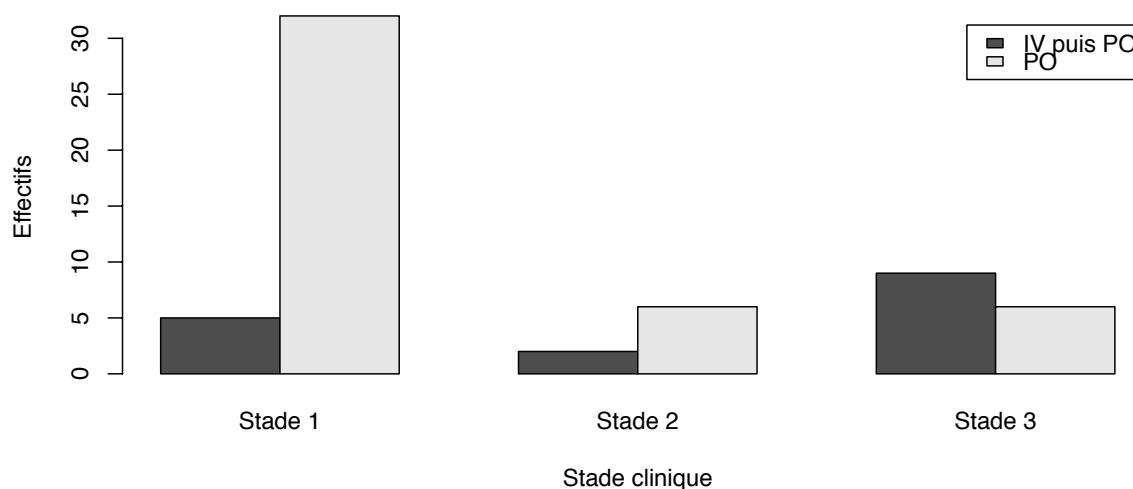


Figure 25 : Pourcentage des chiens recevant d'abord un traitement antidotique en IV ou bien directement PO en fonction de leur stade clinique (n=55)

Il existe une différence significative ($p\text{-value} < 0,01$) entre les stades 1 et les stades 2-3 vis-à-vis de la voie d'administration du traitement antidotique : plutôt directement PO pour les stades 1 et en IV avant un relais PO pour les stades 2-3.

Les temps de traitement demandés aux propriétaires par les vétérinaires sont également toujours ceux qui sont recommandés.

E. Evolution

Sur les 62 cas de cette étude, 85,5% (53) ont été rapportés vivants et en bonne santé par leur vétérinaire 48 heures au moins après la fin du traitement. Aucun n'est rapporté mort. En revanche les vétérinaires n'ont pas de nouvelles et n'arrivent pas à joindre les propriétaires dans 15,5% (9) des cas. Dans ces cas-là il est impossible de savoir avec certitude le devenir de l'animal.

Parmi les 18 cas où un TQ avait été réalisé au moins 48 heures après l'ingestion du toxique, seuls 4 vétérinaires l'ont renouvelé 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement à la vitamine K1 comme il est recommandé. Ces quatre temps de Quick ont été fait sur place à la clinique. En revanche, plus de vétérinaires l'ont réalisé uniquement 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement. En effet 29% (18) l'ont fait. 50% (9) ont été fait sur place à la clinique et 50% (9) ont été fait grâce au protocole permettant de réaliser l'analyse au laboratoire de toxicologie du campus vétérinaire de VetAgro-Sup à Lyon.

Dans ces 18 cas, deux TQ n'étaient pas revenus dans les normes : un incoagulable et un à 15 secondes. Pour le premier, un traitement de 11 jours à la vitamine K1 a été mis en place lorsque le TQ n'est pas revenu dans les normes. Un nouveau TQ à 9,1 secondes montre l'efficacité du traitement. Pour le second cas, seul 3 jours de traitement à la vitamine K1 sont réalisés sans TQ de contrôle. Pour ces deux cas, l'observance n'a pas été respectée. Le premier cas est une intoxication au difénacoum chez une chienne Boxer de presque 5 ans et pesant 23,8kg. Elle présente un stade clinique 2 (vomissements suite à l'ingestion du toxique et léger abattement) et son propriétaire ne réalise que 23 jours de traitement antidotique au lieu des 28 jours recommandés. Le deuxième cas est une intoxication à la diféthialone chez une Berger des Pyrénées de 21 mois et pesant 15kg. Elle présente un stade clinique 3 avec hospitalisation, injection IV de vitamine K1 puis relai PO mais sur une durée de 21 jours au lieu des 35 recommandés. Ces 2 chiennes font parties des animaux dont on sait qu'ils ont survécu.

Sur les 55 chiens ayant reçu un traitement à la vitamine K1, 74,5% (40) ont respecté une bonne observance à savoir la réalisation complète des jours de traitements recommandés (fig.26). L'observance n'est pas connue pour 14,5% (8) des cas. 11% (7) n'ont pas respecté

une bonne observance (les deux cas précédemment cités inclus), à savoir réaliser un temps de traitement antidotique inférieur à celui recommandé.

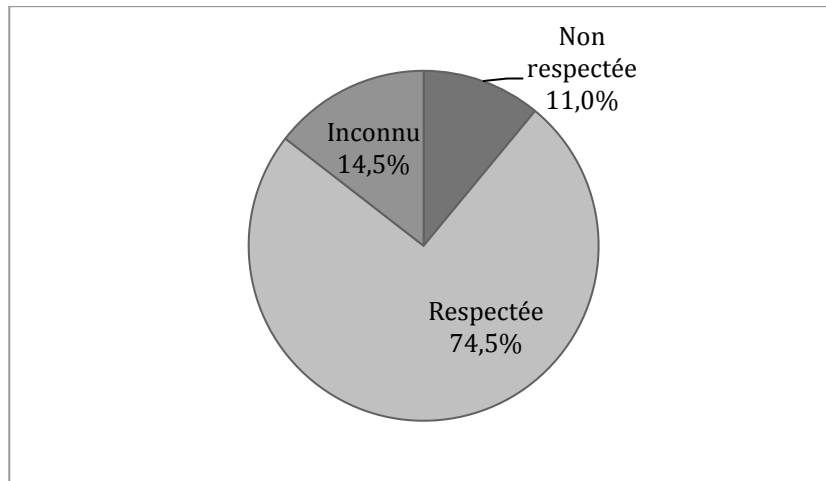


Figure 26 : Observance dans la cohorte de cas (n=55)

Le tableau suivant (tab. XI) résume les résultats concernant les traitements évacuateur et antidotique avec l'évolution des cas.

Tableau XI : Résultats des traitements évacuateur et antidotique ainsi que l'évolution des cas

	Bromadiolone	Difénacoum	Diféthialone	Brodifacoum	Chlorophacinone
Durée de traitement antidotique recommandé	21 jours	28 jours	35 jours	35 jours	21 jours
Cas avec seulement un traitement évacuateur	2	2	3	0	1
Survie des cas avec traitement évacuateur seulement	2	2	3	0	1

Cas avec un traitement antidotique + durée du traitement	11 6 de 21j 1 de 15j 1 de 28j 1 de 47j 2 non connus	16 10 de 28j 1 de 23j 1 de 25j 1 de 33j 1 de 36j 2 non connus	20 9 de 35j 1 de 7j 2 de 21j 1 de 28j 1 de 39j 2 de 42j 4 non connus	6 1 de 35j	1 1 de 21j
Survie des cas avec traitement antidotique	9	13	16	6	1
Nombre de chiens perdus de vue	2	3	4	0	0
Nombre de chiens en échec où il a fallu poursuivre le traitement antidotique	0	1 Cas de stade 2 avec une durée de 23j au lieu de 28j. A survécu	1 Cas de stade 3 avec une durée de 21j au lieu de 35j A survécu.	0	0
Cas où durée du traitement antidotique inférieure à celle recommandée mais survie.	1 Croisée femelle de 3 ans et pesant 27kg en stade 3 (15j de vitK1 au lieu de 21j). A survécu	1 dont 1 traitement évacuateur 2h après l'ingestion (stade 1, 21j de vitK1)	3 dont 2 traitements évacuateur 30min après l'ingestion (2 stades 1, 7j et 28j de vitK1) Un labrador femelle de 7 ans et pesant 30kg en stade 3 (21j de vitK1 au lieu de 35j)	0	0

Les cas en gras dans la ligne « Cas avec un traitement antidotique + durée du traitement » correspondent aux 7 cas de non observance (durée du traitement inférieure à celle recommandée). Les 2 cas en gras de la dernière ligne correspondent aux cas pour lesquels la durée du traitement à la vitamine K1 a été inférieure à celle recommandée mais pour lesquels les chiens se portent bien.

La mention « A survécu » signifie que le chien n'a pas été perdu de vue mais qu'il est confirmé que le traitement à la vitamine K1 reçu a suffi.

III. Discussion

Concernant le choix de la population étudiée, le fait de passer via le CNITV pose plusieurs problèmes. Tout d'abord, la plus grande partie des vétérinaires appelle pour connaître la durée de traitement à la vitamine K1 et aussi pour avoir des détails sur la thérapeutique symptomatique. Ainsi, dans cette étude, la durée de traitement théorique indiqué par le vétérinaire au propriétaire est toujours la bonne. Mais quid des vétérinaires qui n'appellent pas le CNITV et qui donnent des durées de traitement inadaptées ? Comment savoir également si le traitement symptomatique réalisé n'est pas influencé par le discours du permanent du CNITV ?

A. Commémoratifs

Comment expliquer que les femelles dans cette étude soient plus atteintes que les mâles ? En l'état actuel de nos connaissances il n'y a pas d'explication rationnelle et nous ne pouvons pas exclure un biais. La répétition de ce type d'enquête serait nécessaire pour y voir plus clair. Nous possédons en revanche plus de connaissances chez le rat. En effet, dans la littérature, LEFEBVRE et al. (2016) [21] ont montré que les rats femelles sont plus résistantes que les rats mâles aux AVK parce qu'elles possèdent un pool de facteurs de coagulation vitamine K-dépendant (VII et X) plus important (respectivement de 43% et 21%) et une

décroissance des facteurs II, VII et X moins rapide que les mâles après administration d'AVK. Ce qui va à l'encontre du résultat présenté dans cette étude.

Même si nous ne possédons pas de chiffres concernant l'âge des chiens dans la population canine française, au vu des données, nous pouvons voir que 25% de la population de cette étude a moins de 11 mois (Q1=10,75 mois) et la médiane est de 35 mois soit quasiment 3 ans. Cela a tendance à montrer que les jeunes animaux sont plus exposés et atteints que les adultes. Cela serait dû à leur comportement exploratoire et joueur plus important que l'adulte. Le jeune est en effet plus enclin à aller fouiner dans les moindres recoins et ainsi ingérer les différentes formes d'AVK. Pour les plus jeunes (moins de 9 mois), l'immaturation de leurs organes, notamment le foie et les reins, fait qu'ils sont plus sensibles à l'intoxication aux AVK que les adultes.

De la même façon, nous ne possédons pas de données sur la répartition du poids dans la population canine. Cependant, dans cette étude, 25% des chiens pèsent moins de 11 kg (Q1=10,43kg) et la médiane se situe à 17,5 kg. Il semblerait alors que les chiens de plus petite taille soient plus atteints que les gros chiens. Ce qui est logique vu que pour une même quantité ingérée, un chien de 10kg atteindra des doses en mg beaucoup plus importantes qu'un chien de 40kg.

Concernant la chienne en mauvais état général avant l'ingestion du toxique, il aurait fallu que nous connaissions la quantité ingérée pour essayer de voir l'influence de son état général sur l'intoxication. De plus le vétérinaire ne savait pas comment décrire l'état général de la chienne car il ne la connaissait pas avant et n'a pas demandé plus d'informations au propriétaire.

Par rapport au chien présentant une insuffisance rénale chronique, le vétérinaire l'a fait vomir 30 minutes après l'ingestion du toxique. Il l'a tout de même placé sous vitamine K1 mais un temps de Quick aurait été plus judicieux pour savoir s'il était effectivement nécessaire de placer l'animal sous traitement antidotique. Cependant, à cause de cette pathologie, le vétérinaire a préféré mettre en place ce traitement.

Il est difficile d'évaluer l'impact de la rifampicine sur la toxicité du difénacoum chez la chienne Airedale Terrier. D'autant plus que nous ne connaissons pas la quantité ingérée et qu'il est suspecté une intoxication chronique depuis 3 à 4 semaines. Le temps de Quick confirme la suspicion d'une intoxication aux AVK. Aurait elle eu des symptômes moins

intenses si elle n'était pas sous ce traitement ? En tout cas, malgré l'augmentation de la fraction libre de toxique due à la rifampicine, le traitement recommandé de 28 jours, en complément du traitement symptomatique avec hospitalisation, a suffi même si aucun TQ n'est réalisé au moins 48 heures après l'arrêt du traitement.

Il est intéressant de remarquer que seulement 52% des propriétaires emmènent leur animal chez le vétérinaire dans les 3 heures suivant l'ingestion. Cela signifie que le propriétaire a vu son chien ingérer le produit et, s'en inquiétant, l'emmène directement chez son vétérinaire. Les 14% l'emmenant entre 3 heures et 48 heures concernent surtout les propriétaires absents de chez eux durant la journée et remarquant l'incident à leur retour. C'est-à-dire que les 34% restant (21) sont ceux pour lesquels les propriétaires les emmènent lorsqu'il y a déclaration des signes cliniques. Ce nombre diffère des 37% (23) présentant des signes cliniques de la partie précédente mais il prend en compte les deux animaux ayant eu des vomissements dans les quelques heures suivant l'ingestion du toxique. Cela reflète que, dans 1/3 des cas, les appâts sont en dehors de la vue des propriétaires (cave, grenier, armoire, grange, champs ...). Il aurait alors pu être intéressant de demander aux propriétaires à quel endroit ils plaçaient les appâts.

B. Caractéristiques du toxique

On a une cohérence entre la répartition des molécules incriminées dans cette étude et celle trouvée grâce aux données du CNITV en 2014 [2] et décrite dans la première partie. C'est le difénacoum que l'on retrouve en tête, suivi de la diféthialone, de la bromadiolone, du brodifacoum puis la chlorophacinone.

Concernant les formes d'utilisation, la forme « Pâtes » est majoritaire dans cette étude. Il semblerait que cette forme soit plus appétante et facile à ingérer pour les chiens que les céréales enrobées ou la poudre de pistes. Mais pour confirmer cela, il faudrait connaître le pourcentage de produits à base de pâte présent sur le marché. Cependant, aucune donnée n'est disponible pour ce genre d'informations. Il en est de même pour les molécules. Par exemple, le difénacoum est la molécule la plus rencontrée dans cette étude mais il faudrait avoir accès au pourcentage de produits à base de difénacoum vendus pour savoir si cela est significatif.

Connaître le nom commercial du produit aurait permis de savoir s'il y en avait un ou plusieurs qui étaient souvent cités afin de remettre en cause sa présence sur le marché concernant la sécurité des nos animaux domestiques. Cependant, seuls 13 propriétaires ont donné le nom commercial aux vétérinaires, ce qui n'est pas assez pour en tirer une quelconque conclusion. De plus, c'était dans la stratégie d'échantillonnage de cette étude que de n'inclure que les cas où le propriétaire donnait le nom du principe d'actif du produit et pas forcément le nom commercial.

Il aurait été intéressant de pouvoir comparer la quantité ingérée en fonction du stade clinique du chien, lorsque des signes cliniques sont présents : à savoir le stade 2 et 3. On aurait pu essayer de voir si la quantité ingérée était plus importante chez les stades 3 que chez les stades 2 afin de montrer une relation quantité ingérée – intensité des signes cliniques. Cependant aucune quantité ingérée n'a pu être calculée sur des stades 3 dans cette étude et seulement 4 pour les stades 2. Une plus grande quantité de cas aurait peut être permis d'investiguer ce point. Il en est de même concernant les tests de Kruskal-Wallis et de Mann-Whitney-Wilcoxon où de plus grands effectifs auraient permis d'augmenter la puissance des tests mais aussi d'y inclure les molécules de brodifacoum et de chlorophacinone et la forme « Poudres de pistes » pour lesquels les effectifs sont beaucoup trop petits.

Le fait de n'avoir eu aucun cas concernant une boîte d'appât sécurisé est une bonne chose. Cela tendrait à montrer que ces boîtes sont efficaces et protègent bien les chiens. Il serait intéressant de connaître la proportion de ces boîtes sur le marché mais aucune donnée n'est disponible.

Les deux cas où la concentration sanguine a pu être mesurée sont ceux survenus au SIAMU. En effet, c'est grâce au laboratoire de toxicologie situé dans l'enceinte du campus vétérinaire de VetAgroSup que les dosages ont pu être réalisées. Cela reflète que cet examen complémentaire n'est pas fait en routine mais dans le cadre expérimental. Pour ces deux cas, il n'a pas été possible de connaître la dose ingérée par les chiens auquel cas on aurait pu essayer de comparer la quantité ingérée par rapport à la concentration plasmatique même si d'après WATT et al. [50] la relation dose-concentration est difficile à mettre en évidence.

C. Tableau clinique

Les résultats de cette étude montre bien le caractère protéiforme de la clinique d'une intoxication aux AVK. Tous les systèmes peuvent être touchés, il faut donc être vigilant lors de l'examen clinique de l'animal. Il faut aussi être conscient qu'en aucun cas la proportion des différents systèmes atteints est significative. En effet tous les signes, comme l'hématurie par exemple, ne sont pas forcément remarqués par le vétérinaire.

Seuls 23 (37%) chiens présentent des signes cliniques. Parmi eux, 15 présentent un stade clinique 3, c'est-à-dire compatible avec un syndrome hémorragique. Dans cette étude, seul $\frac{1}{4}$ des animaux présente un tel syndrome. Cela tend à montrer que l'animal est amené à temps chez le vétérinaire avant que des signes d'hémorragies ne se mettent en place. Il se peut que ce chiffre soit sous-estimé. En effet, il est parfois difficile de repérer des signes d'hémorragies et certains animaux en stade 2 (altération de l'état général...) pourraient être classés en stade 3. Ainsi jusqu'à 37% des animaux peuvent présenter un syndrome hémorragique lorsqu'ils sont emmenés chez leur vétérinaire.

On pourrait penser que plus l'animal a un faible poids, plus la dose toxique en mg/kg est élevée et donc que l'on retrouve plus fréquemment des stades 3 chez les petits chiens que chez les très grands chiens. Cependant, nous manquons d'effectifs dans cette étude pour avoir assez de puissance dans le test de Mann-Whitney-Wilcoxon : seulement 8 cas en stade 2 et 15 cas en stade 3. Peut-être que de plus grands effectifs auraient permis, ou non, de montrer une corrélation entre le poids de l'animal et le stade clinique.

Sur les 18% (11) de cas pour lesquels le moment d'ingestion du toxique est inconnu, 91% (10) sont des stades 3 et 9% (1) est un stade 2 avec anorexie et abattement. C'est donc lorsque les propriétaires ne voient pas leur animal ingérer le toxique que l'on observe les cas les plus sévères. C'est également dans ces cas-là que la quantité ingérée par l'animal n'est pas connue.

Concernant le temps d'apparition des symptômes après ingestion du toxique, il est à noter que les 4 cas en stade 2 survenant moins de 48 heures après ingestion sont des cas d'abattement et de vomissement dus à la grande quantité de produit ingérée et à l'action irritative du produit sur la muqueuse gastrique. Ceci reste cohérent avec le mode d'action des AVK et donc le fait qu'aucun syndrome hémorragique n'apparaît avant 48 heures après

ingestion. Dans la littérature, il est spécifié que le délai d'apparition des symptômes après ingestion est en moyenne de 5 jours et peut aller jusqu'à 12 jours [41,50]. Pour les deux cas dont le temps d'apparition des symptômes est supérieur à 10 jours (« au moins 10 jours » pour le premier et 15 jours pour le second), des ingestions répétées et donc un effet cumulatif sont suspectées par le propriétaire.

On pourrait penser que plus le temps d'apparition des symptômes est élevée, plus il y a de chances pour que ces symptômes fassent parti d'un syndrome hémorragique et donc que l'animal se trouve en stade 3. On a tendance à penser en effet qu'une baisse de l'état général ou des vomissements (stade 2) apparaissent beaucoup plus tôt dans le tableau clinique. Cependant cette étude n'a pas pu montré un tel lien, probablement en raison, encore une fois, d'un manque d'effectifs.

Le TQ est très peu réalisé par les vétérinaires : seulement 29% dans cette étude. Il aurait pu être intéressant de demander aux vétérinaires la raison pour laquelle ils ne font pas systématiquement un TQ 48 heures après l'ingestion du toxique. Est-ce par ignorance ? Par facilité de mettre tout de suite sous traitement plutôt que de faire revenir plus tard le propriétaire ? Par demande du propriétaire ? Car il est souvent plus intéressant financièrement, chez les chiens de grande taille d'autant plus, d'attendre 48 heures après l'ingestion pour la réalisation d'un TQ que de mettre 3 à 5 semaines de traitement à la vitamine K1. La réalisation d'un TQ 48 heures après ingestion a permis dans 6 cas sur 7 de confirmer l'efficacité du traitement émetisant et l'inutilité d'un traitement antidotique. Le 7^{ème} cas, malgré un traitement à l'apomorphine dans la demi-heure suivant l'ingestion n'a pas suffi à empêcher l'absorption d'une quantité suffisante de produit pour entraîner l'élévation du TQ (« incoagulable »). 2 vétérinaires ont réalisé un TQ le jour même de l'ingestion du produit par l'animal. Le résultat n'est pas interprétable étant donné que le TQ ne peut augmenter avant 48 heures après l'ingestion le temps que le facteur VII de la coagulation ne soit complètement épuisé. Lorsque les critères épidémiologiques (ingestion de « mort aux rats » vue par le propriétaire, il y a au moins 48 heures) et cliniques (signes cliniques et paracliniques compatibles avec un syndrome hémorragique) orientent fortement vers une suspicion d'une intoxication aux AVK, le vétérinaire met en place directement un traitement antidotique. Ce qui peut expliquer pourquoi peu de vétérinaires réalisent un TQ pour les animaux en stade 2 et surtout en stade 3.

D. Traitement

Il est intéressant de noter que tous les vétérinaires ont le réflexe de faire vomir l'animal lorsqu'il arrive dans les 3 heures après l'ingestion. Tous, sauf un, utilisent de l'apomorphine, molécule émétisante recommandée pour faire vomir le chien. Ce vétérinaire a utilisé de la morphine à 0,2mg/kg en SC (0,05-1mg/kg recommandé lors de prémédication/sédation) sans succès chez l'animal. D'après PLUMB (2015) [37], les vomissements sont un effet secondaire de la morphine mais ne sont pas systématiques. La morphine possède d'autres effets qui font qu'il est déconseillé de l'utiliser pour faire vomir le chien : essentiellement le fait d'être un dépresseur respiratoire. Il faut également rester vigilant concernant les cas où les vétérinaires ont surdosé l'apomorphine. Toujours d'après PLUMB (2015) [37], les principaux effets lors de surdosage sont un effet cardiorespiratoire dépresseur et une stimulation du système nerveux central avec de l'excitation voire des convulsions. Cependant aucune dose toxique n'est publiée chez le chien et aucun de ces effets n'a été reporté chez les chiens de cette étude.

Nous rappelons qu'un traitement à l'aide d'un adsorbant digestif comme le charbon végétal activé est utile même 24 heures après ingestion du fait d'un cycle entéro-hépatique. Pour un maximum d'efficacité il faut le réaliser toutes les 6 heures sur 48 heures. Ce traitement pose le problème d'une bonne observance. Il est en effet très contraignant pour le propriétaire vis à vis de la fréquence d'administration. Et c'est pour cela sans doute que beaucoup de vétérinaires ne le prescrivent que deux ou trois fois par jour au lieu de quatre. Néanmoins, même si l'efficacité n'est pas optimale, une seule administration sur un jour reste utile.

La mise sous perfusion est surtout réalisée pour les animaux en stade 3 qui nécessitent une hospitalisation ou qui sont déshydratés. 4 chiens en stade 1 sont perfusés : un en raison de son âge avancé : 14 ans, deux pour leur jeune âge : 4 et 6 mois. En effet, chez les jeunes animaux et les animaux âgés, les systèmes d'organes sont soit immatures pour les premiers soit fatigués pour les seconds. En revanche, aucune donnée récupérée dans le questionnaire ne permet de justifier la mise sous perfusion pour le quatrième. Le chien en stade 2 est placé sous perfusion car il présente une déshydratation suite de la diarrhée, 3 jours après l'ingestion du toxique.

Le cas de la chienne Berger Allemand de 5 ans, pesant 40kg pour laquelle un simple traitement émétisant dans les quinze minutes suivant l'ingestion du toxique est réalisé montre l'efficacité de ce traitement. Il aurait été peut être plus judicieux de réaliser un TQ 48 heures après pour être sûr que l'animal ne nécessitait pas un traitement antidotique. Ce fut le cas d'un Berger Belge de 14 ans pour lequel un traitement émétisant a été réalisé dans la demi-heure suivant l'ingestion mais pour lequel le TQ fait 48 heures après s'est révélé supérieur à 100 secondes, nécessitant un traitement à la vitamine K1. La question que l'on peut se poser est : est-ce que la quantité ingérée et le délai d'induction des vomissements après ingestion comptent ? Il est logique de penser que plus la quantité ingérée est importante et le délai est long plus le toxique est absorbé par l'organisme. La quantité ingérée n'est connue que pour le Berger Allemand : 0,31mg/kg. Y'a-t-il d'autres facteurs qui interviennent ? Peut-on se passer d'un TQ si un traitement émétisant est réalisé dans les temps ? Difficile de statuer avec les résultats de notre étude.

Il est logique et réconfortant que les vétérinaires réalisent le traitement antidotique à la vitamine K1 de la bonne manière. En effet, cette étude a montré que pour un chien ne présentant pas de symptômes (stade 1), les vétérinaires ont plus tendance à faire une vitaminothérapie initiale directement en PO. Alors que pour les chiens en stade 2 et 3, dans l'urgence clinique de la situation, les vétérinaires réalisent d'abord une vitaminothérapie initiale en IV qui a une action beaucoup plus rapide que la voie orale. Des effectifs plus grands auraient permis de faire la distinction également entre les chiens en stade 2 et en stade 3.

Dans cette étude, les temps de traitement demandés aux propriétaires par les vétérinaires et les posologies du traitement antidotique sont toujours ceux recommandés. Cependant, dans le cadre du CNITV, les vétérinaires appellent dans la majorité des cas pour demander le temps de traitement lorsque la molécule est connue. Ces vétérinaires ont le réflexe d'appeler le CNITV pour demander mais qu'en est-il des autres vétérinaires qui n'appellent pas ? Il est impossible d'apporter des éléments de réponse au vu de la stratégie d'échantillonnage de cette étude. Il aurait pu être intéressant que le permanent au CNITV renseigne ce qu'il a dit au vétérinaire pour se faire une idée plus précise.

E. Evolution

Une des difficultés dans cette étude a été d'obtenir des informations sur l'évolution de l'animal, à savoir s'il allait bien à la fin de son traitement. En effet pour 9 cas, les vétérinaires disaient par téléphone qu'ils n'arrivaient pas à joindre les propriétaires. 2 d'entre eux étaient même des clients de passage dans la région qui ne pouvaient pas revenir à la fin du traitement faire un TQ de contrôle ou qui n'avaient pas laissés de numéro de téléphone pour les contacter. Pour les 7 autres, on peut supposer que si les propriétaires ne sont pas revenus c'est que le traitement s'est bien passé et que la durée du traitement a suffi. Par contre, impossible de savoir si les propriétaires ont suivi une bonne observance quant à la durée du traitement.

Seulement 4 vétérinaires sur l'ensemble de l'étude ont réalisé le TQ soit 48 heures après ingestion soit pour la démarche diagnostique et le TQ 48 heures après l'arrêt du traitement comme il est recommandé. Même si on peut potentiellement s'affranchir de la réalisation du premier TQ lorsque l'épidémiologie et la clinique ont une valeur diagnostique forte, les résultats de cette étude tendent à montrer que les vétérinaires préfèrent mettre directement sous vitamine K1 plutôt que de faire un premier TQ. En revanche il est beaucoup plus important de réaliser le TQ 48 heures après l'arrêt du traitement pour être sûr qu'il a été suffisant, d'autant plus lorsque l'on sait qu'aucune étude n'a validé la durée des traitements selon la génération des molécules. Cependant, peu de vétérinaires semblent en être conscient. Et sur les 18 vétérinaires de cette étude ayant réalisé ce TQ, 50% l'ont fait uniquement parce qu'il leur était proposé de le réaliser en envoyant un prélèvement au laboratoire de toxicologie du campus vétérinaire de VetAgro-Sup à Lyon. Cela démontre un manque de connaissances et/ou de rigueur des vétérinaires mais révèle aussi des difficultés liées au coût des analyses, au temps nécessaire, au fait de faire revenir les propriétaires. Pour étayer l'utilité du TQ 48 heures après l'arrêt du traitement, il y a 2 cas dans cette étude pour laquelle le TQ réalisé 48 heures après l'arrêt du traitement n'est pas revenu dans les normes. Il a fallu alors prolonger la durée du traitement. Cependant pour ces deux cas, il s'agit de non observance du traitement par le propriétaire. Pour le 1^{er} cas (23 jours au lieu de 28, TQ incoagulable), un traitement de 11 jours est réalisé et le TQ 48 heures après l'arrêt revient dans les normes. Cela tend à confirmer les 10 jours minimum recommandés par BURONFOSSE et al (2006) [9] lorsque le TQ n'est pas revenu dans les normes.

Le second cas vaut la peine qu'on s'y attarde un peu plus. Il s'agit d'une intoxication à la diféthialone chez une chienne Berger des Pyrénées âgée de 21 mois et pesant 15kg. Elle est présentée chez son vétérinaire 4 jours après l'ingestion de la pâte en stade 3 : abattement et signes cliniques et paracliniques compatibles avec une hémorragie pulmonaire. Le TQ réalisé révèle un sang incoagulable. Une hospitalisation de 24 heures et un traitement antidotique en IV puis un relais PO sont entrepris. La durée théorique de traitement est de 35 jours mais le propriétaire ne réalise que 21 jours de traitement. 48 heures après l'arrêt du traitement, le TQ est de 15 secondes. Le traitement n'est poursuivi que sur 3 jours et aucun contrôle n'est réalisé mais l'animal se porte très bien. Plusieurs questions sont soulevées : le résultat du TQ est-il fiable ? A-t-il réalisé un TQ sur un chien sain pour pouvoir comparer ? Le TQ est-il du coup dans les normes ? Car il est peu probable que 3 jours de traitement supplémentaires aient été suffisants pour le ramener dans les valeurs usuelles. En tout cas il s'agit du seul cas dans cette étude pour lequel la durée de traitement réalisée a été suffisante alors qu'elle est largement inférieure à celle préconisée pour cette molécule. Comme aucune autre étude sur le sujet n'a été réalisée, il faudrait poursuivre cette étude sur de plus grands effectifs pour voir si d'autres cas comme celui-ci se produisent.

Concernant les 5 autres cas de non observance, 2 concernent une intoxication à la diféthialone chez un teckel femelle de 9,5 ans pesant 10kg et chez une femelle de 6 ans pesant 40kg pour laquelle les durées de traitement ont été respectivement de 28 et 7 jours au lieu de 35 jours. Un troisième cas concerne une Beagle femelle de 11 mois exposée à du difénacoum et pour lequel le temps de traitement a été de 21 jours au lieu de 28. Cependant un traitement émétisant a été réalisé dans les trois cas moins de deux heures après l'ingestion du toxique et aucun TQ n'a été réalisé 48 heures après l'ingestion. On peut donc supposer qu'il n'était pas nécessaire de réaliser un traitement antidotique et que cela explique pourquoi la non observance du traitement n'a pas eu de conséquences. De plus, dans le premier cas, un TQ est réalisé 48 heures après l'arrêt du traitement et est dans les normes (6,1s). Les 2 autres cas sont les plus intéressants. En effet, il s'agit d'une intoxication à la bromadiolone chez une croisée femelle de 3 ans pesant 27kg et à la diféthialone chez une labrador de 7 ans pesant 30kg. Tous les deux présentent un stade clinique 3 et aucun traitement émétisant n'a pu être réalisé. Les durées de traitement sont respectivement de 15 jours (au lieu de 21) et de 21 jours (au lieu de 35). Malheureusement, aucun TQ n'est réalisé 48 heures après l'arrêt du traitement. Il s'agit là des deux seuls cas pour lesquels la durée de traitement antidotique nécessaire a été inférieure à celle recommandée. Il est difficile de tirer une conclusion à partir de ces deux cas.

Est-ce que la durée de traitement peut être inférieure à celle recommandée ? Ou bien d'autres facteurs entrent-ils en jeu comme la quantité ingérée, la molécule incriminée, le poids de l'animal etc ... ?

D'après MOIGNARD (2015) [27], l'observance varie beaucoup : de 27% à 75% selon les études et les méthodes utilisées. Cependant, elle dépend de beaucoup de facteurs : fréquence d'administration par jour, quantité de comprimés par jour, galénique du produit, appétance etc... Dans cette étude, une bonne observance est respectée dans minimum 74,5% des cas, car dans 14,5% des cas l'observance est inconnue. Ceci est plutôt un très bon résultat et tend à montrer la facilité d'administration et la bonne galénique du produit : une seule prise par jour, bonne appétance, quadrisécabilité etc... Néanmoins, toujours d'après MOIGNARD (2015) [27], l'observance a tendance à être surestimée lorsque les effectifs sont de petites tailles.

IV. Conclusion

Cette étude aura montré que la prise en charge globale des intoxications aux AVK chez le chien est connue par les vétérinaires. Ils savent quand et comment mettre en place un traitement évacuateur. Ils connaissent le traitement spécifique à mettre en œuvre même s'il leur faut appeler le CNITV pour connaître la durée du traitement antidotique. Le seul bémol viendrait de la non-réalisation systématique du TQ, que ce soit avant le début du traitement (dans un but diagnostique ou pour connaître l'utilité ou non d'un traitement à la vitamine K1) ou à la fin du traitement pour contrôler la suffisance du temps de traitement.

Même si un des problèmes principaux de cette étude est un effectif trop faible, les résultats du questionnaire ont soulevé plusieurs points intéressants. Tout d'abord, les femelles sont plus exposées significativement que les mâles dans cette étude. Il semble qu'il en soit de même pour les animaux les plus jeunes et les moins lourds. Ensuite, les pâtes sont-elles également plus incriminées que les autres formes d'utilisation ? L'absence de cas concernant des boîtes d'appâts sécurisées est également importante. Au niveau du tableau clinique, les signes cliniques apparaissent en majorité entre 48 et 72 heures après l'ingestion du toxique et

sont polymorphes, comme il est indiqué dans la bibliographie. Les cas les plus sévères sont ceux pour lesquels l'ingestion n'a pas été vue par le propriétaire. Pour certains cas, la survie du chien n'est pas connue mais aucun décès n'a été rapporté.

Cette étude aura pu apporter quelques confirmations objectives à la durée de traitement recommandée jusqu'à présent. En effet tous les animaux traités en respectant les protocoles proposés s'en sont sortis, ce qui laisse supposer que les durées empiriques recommandées sont suffisantes. Cependant, pour deux cas, la réalisation d'un traitement antidotique inférieure à la durée recommandée a été insuffisante et a nécessité de prolonger le traitement. Ce qui montre qu'il peut être délicat de traiter à la vitamine K1 sur une durée inférieure à celle recommandée. Seulement deux cas se sont résolus avec une durée de traitement inférieure. Aucune information récoltée sur ces deux cas ne peut permettre d'expliquer cette efficacité. Une étude sur de plus grands effectifs permettrait de voir si d'autres cas comme ceux-ci se reproduisent. Une étude cas-témoins avec des durées de traitement imposées et variables permettrait de voir si une diminution de la durée empirique de traitement est envisageable.

CONCLUSION

Les intoxications aux raticides anticoagulants sont fréquentes chez le chien. Le vétérinaire clinicien se doit de connaître leur mode d'action, le tableau clinique et le traitement. L'apparition des signes cliniques est différée en moyenne de 48 heures par rapport à l'ingestion du toxique. Le tableau clinique est polymorphe et peut toucher tous les systèmes d'organes. Il faut donc rester vigilant à tout ce qui pourrait être compatible avec des signes d'hémorragie. Le traitement spécifique est à base de vitamine K1. Il est préférable de réaliser un temps de Quick 48 heures après l'ingestion pour s'assurer de la nécessité du traitement, d'autant qu'il est long : de 3 à 5 semaines selon la molécule incriminée. A cela s'ajoute un traitement symptomatique. La très grande majorité des chiens survit à ces intoxications mais il est également important de réaliser un TQ 48 heures après l'arrêt du traitement afin de s'assurer qu'il a été suffisant.

Le questionnaire réalisé et analysé dans la seconde partie a permis de faire un état des lieux de la prise en charge de ces intoxications aux AVK en France. Il a révélé que les vétérinaires savent gérer ce type d'intoxications mais pas forcément de la manière la plus optimale. Des progrès et des rappels concernant notamment la pertinence de la réalisation du TQ restent à faire. L'autre objectif de cette étude était d'évaluer la pertinence des durées de traitement antidotique en fonction de la génération de la molécule incriminée. 2 cas dans cette étude ont nécessité une durée de traitement inférieure à celle recommandée. Des enquêtes sur de plus grands effectifs permettraient de progresser dans ce domaine.

Thèse de M. MALLET Guillaume

**Le Professeur responsable
VetAgro Sup campus vétérinaire**



Le Président de la thèse



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le

30 MAI 2017

**Pour Le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales
Professeur Pierre COCHAT**



**Le Directeur général
VetAgro Sup**

Par Délégation
Dr. L. FREYBURGER
Directeur de l'Enseignement
et de la Vie Etudiante
VetAgro Sup Campus Vétérinaire



BIBLIOGRAPHIE

1. ANSES, *Simmbad-Site Public* [en ligne]
URL : <https://simmbad.fr/public/servlet/accueilGrandPublic.html?> [consulté le 18 avril 2015].
2. BASES DE DONNEES DU CENTRE NATIONAL D'INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES VETERINAIRES (CNITV), *Logiciel vTox*, Campus Vétérinaire de VetAgroSup Lyon.
3. BERNY PJ, ALVES DE OLIVEIRA L, VIDEMANN B, ROSSI S. (2006). Assessment of Ruminal Degradation, Oral Bioavailability, and Toxic Effects of Anticoagulant Rodenticides in Sheep. *American Journal of Veterinary Research*, **67** (2), pp. 363–371.
4. BERNY, P. et al. (2010) Animal Poisoning in Europe. Part 2: Companion Animals. *The Veterinary Journal*, **183** (3), pp. 255–259.
5. BERNY P, VELARDO J, PULCE C, D'AMICO A, KAMMERER M, LASSEUR R. (2010). Prevalence of Anticoagulant Rodenticide Poisoning in Humans and Animals in France and Substances Involved. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)* **48** (9), pp 935–941.
6. BERNY P (2011). Challenges of Anticoagulant Rodenticides: Resistance and Ecotoxicology, *Pesticides in the Modern World - Pests Control and Pesticides Exposure and Toxicity Assessment*, pp.441-468.
7. BERNY P. (2014) Les intoxications aux raticides anticoagulants. *Cours de deuxième année de toxicologie clinique. Campus vétérinaire de VetAgro-Sup Lyon.*
8. BINEV R, PETKOV P, RUSENOV A. (2005). Intoxication with anticoagulant rodenticide bromadiolone in a dog - a case report. *Vet. Arhiv*, **75**, pp. 273-282.

9. BURONFOSSE F (1995) *Les intoxications des carnivores domestiques par les rodenticides anticoagulants : circonstances d'intoxications et problèmes d'efficacité du traitement. In : Poison et empoisonneurs, urgences toxicologiques, intoxication iatrogène, C.N.V.S.P.A. Section Ouest, 7 au 10 juin 1995. Colloque Belle-Île-En-Mer, pp.127-133.*
10. Chiens-online.com. *Chiens-online.com. Le site du chien de race en ligne.* [en ligne], URL : <http://www.chiens-online.com/actualites-12840-la-facco-vient-de-publier-les-chiffres.html> [consulté le 11 octobre 2016].
11. CLOET-CHABRE B. (1998) 3^{ème} partie. L'hémostase et la fibrinolyse : les effets de la coagulation plasmatique et de la fibrinolyse. *Prat. Med. Chir. Anim. Cie.* **33** (5), pp. 363-374.
12. DIQUELOU A, TRUMEL C, BOURGES-ABELLA N, GUELFY JF (2006). Hémostase secondaire ou coagulation plasmatique chez le chien et le chat. In : *Encyclopédie vétérinaire – Biochimie clinique*, **1**. Paris : Elsevier. pp.1-10.
13. FOUREL I, HUGNET C, GOY-THOLLOT I, BERNY P. (2010) Validation of a New Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Ion-Trap Technique for the Simultaneous Determination of Thirteen Anticoagulant Rodenticides, Drugs, or Natural Products. *Journal of Analytical Toxicology*, **34** (2), pp.95–102.
14. FOURNEL C. (2014) Les troubles de l'hémostase. *Cours de deuxième année d'hématologie. Campus Vétérinaire de VetAgro-Sup Lyon.*
15. GAMELIN L, HARRY P (2005). Rodenticides. *EMC-Toxicologie Pathologie 2*, pp. 89-97.
16. HEBERT F, BULLIOT C. (2014) *Guide de pratique de médecine interne chien, chat et NAC.* 4^{ème} édition. Paris : Med'Com. 812p.
17. IMRAN M, SHAFI H, WATTOO SA, CHAUDHARY MT, USMAN HF. (2015) Analytical Methods for Determination of Anticoagulant Rodenticides in Biological Samples. *Forensic Science International*, **253**, pp. 94–102.

18. ISTVAN SA, MARKS SL, MURPHY LA, DORMAN DC. (2014). Evaluation of a Point-of-Care Anticoagulant Rodenticide Test for Dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **24** (2), pp. 168–173.
19. KERWIN SC, MAULDIN GE. Hemostasis, surgical bleeding and transfusion. In : SLATTER D. (dir) (2003). *Textbook of Small Animal Surgery. Third Edition*. Philadelphia : Saunders, pp.48-49.
20. KOHN B, WEINGART C, GIGER U. (2003). Haemorrhage in Seven Cats with Suspected Anticoagulant Rodenticide Intoxication. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **5** (5), pp 295–304.
21. LEFEBVRE S, RANNOU B, BESSE S, BENOIT E, LATTARD V (2016). Origin of the Gender Differences of the Natural Resistance to Antivitamin K Anticoagulants in Rats. *Toxicology* **344–346**, pp.34-41.
22. LISCIANDRO GR, BROOKS M, CATALFAMO JL. (2000). Contact Factor Deficiency in a German Shorthaired Pointer without Clinical Evidence of Coagulopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **14** (3), pp. 308–310.
23. LITTLEWOOD JD, SHAW SC, COOMBES LM. (1995) Vitamin K-Dependent Coagulopathy in a British Devon Rex Cat. *The Journal of Small Animal Practice* **36** (3), pp. 115–118.
24. LO VM, CHING CK, CHAN AY, MAK TW (2008). Bromadiolone Toxicokinetics: Diagnosis and Treatment Implications. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, **46** (8), pp. 703–710.
25. MARSALEK P, MODRA H, DOUBKOVA V, VECEREK V. (2015). Simultaneous Determination of Ten Anticoagulant Rodenticides in Tissues by Column-Switching UHPLC-ESI-MS/MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **407** (25), pp. 7849–7854.

26. MASON DJ, ABRAMS-OGG A, ALLEN D, GENTRY PA, GADD KR. (2002) Vitamin K-Dependent Coagulopathy in a Black Labrador Retriever. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **16** (4), pp. 485–488.
27. MOIGNARD, M. (2015). *Prescription et observance chez les animaux de compagnie*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 80 p.
28. MOUNT ME (1988). Diagnosis and therapy of anticoagulant rodenticide intoxications. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*. **18** (1), pp. 115- 130.
29. MOUNT ME, KIM UB, KASS PH. (2003) Use of a Test for Proteins Induced by Vitamin K Absence or Antagonism in Diagnosis of Anticoagulant Poisoning in Dogs: 325 Cases (1987-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **222** (2), pp. 194–198.
30. MUNDAY JS, THOMPSON LJ. (2003). Brodifacoum Toxicosis in Two Neonatal Puppies. *Veterinary Pathology*, **40** (2), pp. 216–219.
31. MUSCARELLA M, ARMENTANO A, IAMMARINO M, PALERMO C, AMORENA M. (2016) Anticoagulant Rodenticide Poisoning in Animals of Apulia and Basilicata, Italy. *Veterinaria Italiana*, **52** (2), pp. 153–159.
32. NATARAJAN S, et al (2013). Effect of CYP2C9 and VKORC1 Genetic Variations on Warfarin Dose Requirements in Indian Patients. *Pharmacological Reports*, **65** (5), pp. 1375-1382.
33. PEPIN G, DEVEAUX M, GOULLE J, KINTZ P, MARQUET P. (1998). Les prélèvements d'autopsie nécessaires à la bonne exécution des expertises toxicologiques. *Toxicorama*, **10** (3), pp. 110-119.
34. PETTERINO C, PAOLO B. (2001) Toxicology of Various Anticoagulant Rodenticides in Animals. *Veterinary and Human Toxicology*, **43** (6), pp. 353–360.

35. PETTERINO C, PAOLO B, TRISTO G (2004). Clinical and Pathological Features of Anticoagulant Rodenticide Intoxications in Dogs. *Veterinary and Human Toxicology*, **46** (2), pp. 70–75.
36. PINEAU X, BURONFOSSE F, QUEFFELEC S, TAVERNIER L. (2006) Quand et comment provoquer des vomissements chez le chien et le chat. *Point Vét*, **37** (270), pp.8.
37. PLUMB DC (2015). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 8^{ème} édition. Stockholm, Wisconsin : Wiley-Blackwell, 1279p.
38. POULIQUEN H. (2001). Intoxication par un rodenticide anticoagulant. *Point vét*, **32** (221), pp.36-39.
39. RADI ZA, THOMPSON LJ, (2004). Renal Subcapsular Hematoma Associated with Brodifacoum Toxicosis in a Dog. *Veterinary and Human Toxicology*, **46** (2), pp. 83–84.
40. RATTNER BA, LAZARUS RS, ELLIOTT JE, SHORE RF, VAN DER BRINK N. (2014) Adverse Outcome Pathway and Risks of Anticoagulant Rodenticides to Predatory Wildlife. *Environmental Science & Technology*, **48**, pp. 8433–8445.
41. ROCH M. (2008). *INTOXICATIONS PAR LES RODONTICIDES ANTICOAGULANTS CHEZ LES ANIMAUX : Synthèse bibliographique et réalisation d'un guide vétérinaire sur la prise en charge des animaux intoxiqués par les anticoagulants, à l'usage des professions médicales*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 150 p.
42. RODRIGUES J-P. (2006). *Intoxication des carnivores domestiques par les rodenticides anticoagulants étude épidémiologique d'après les données du C.N.I.T.V. de 1993 à 2004 et influence de la résistance des rats aux anticoagulants*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 119 p.
43. RUDER MG, POPPENGA RH, BRYAN JA, BAIN M, PITMAN J, KEEL MK (2011). Intoxication of Nontarget Wildlife with Rodenticides in Northwestern Kansas. *Journal of Wildlife Diseases*, **47** (1), pp. 212–216.

44. SHEAFOR SE, COUTO CG. (1999) Anticoagulant Rodenticide Toxicity in 21 Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35 (1), pp. 38–46.
45. VANDENBROUCKE V, BOUSQUET-MELOU A, DE BACKER P, CROUBELS S. (2008). Pharmacokinetics of Eight Anticoagulant Rodenticides in Mice after Single Oral Administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31 (5), pp. 437–445.
46. VIALLET S. (1998) *Actualités thérapeutiques sur l'intoxication par les rodenticides anticoagulants : comparaison de la cinétique plasmatique de la vitamine K1 après administration intra rectale et intra veineuse*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 86p.
47. VINDENES, et al. (2008). Bromadiolone Poisoning: LC-MS Method and Pharmacokinetic Data. *Journal of Forensic Sciences*, 53 (4), pp 993–996.
48. VYAS NB, HULSE CS, RICE CP (2012). Chlorophacinone Residues in Mammalian Prey at a Black-Tailed Prairie Dog Colony. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31 (11), pp. 2513–2516.
49. WADDELL L, POPPENGA R, DROBATZ K (2013). Anticoagulant Rodenticide Screening in Dogs: 123 Cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242 (4), pp 516–521.
50. WATT B, PROUDFOOT A, BRADBERRY S, ALLISTER VALE J. (2005) Anticoagulant Rodenticides. *Toxicological Reviews*, 24 (4), pp. 259–269.
51. WITMER GW, SNOW NP, MOULTON RS. (2016) Retention Time of Chlorophacinone in Black-Tailed Prairie Dogs Informs Secondary Hazards from a Prairie Dog Rodenticide Bait. *Pest Management Science* 72 (4), pp. 725–730.

MALLET Guillaume

Etude prospective et rétrospective des intoxications aux rodenticides anticoagulants chez le chien à l'aide des données du CNITV

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 23 juin 2017

RESUME :

Les rodenticides anticoagulants sont très utiles dans la lutte contre les rongeurs qui sont à l'origine de nombreux dégâts économiques et matériels. Une des conséquences de cette utilisation massive est l'intoxication de nos animaux domestiques et plus particulièrement le chien. Celle-ci peut être mortelle si ce n'est pas prise en charge.

La première partie de ce travail est une synthèse bibliographique sur ce qu'il faut savoir des AVK : épidémiologie, propriétés physico-chimiques, mode d'action, clinique, diagnostic, pronostic et thérapeutique.

La seconde partie concerne la réalisation d'un questionnaire sur la prise en charge de ces intoxications par les vétérinaires en France chez le chien. Il a été complété par appels téléphoniques avec l'aide du Centre Nationale d'Informations Toxicologiques Vétérinaire. Un des objectifs est d'essayer d'évaluer la pertinence des temps de traitement antidotique en fonction de la génération de la molécule incriminée.

MOTS CLES :

- Anticoagulants
- Rodenticides
- Chien
- Toxicologie
- Epidémiologie

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Behrouz KASSAI-KOUPAI
1er Assesseur : Monsieur le Professeur Philippe BERNY
2ème Assesseur : Madame le Docteur Emilie KRAFFT

DATE DE SOUTENANCE : 23 juin 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR :

16 rue de Bodesson
03300 CUSSET