



OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25418

To cite this version:

Moraldi, Tiphanie . *Les intoxications végétales chez le cobaye (Cavia Porcellus)*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2018, 224 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

LES INTOXICATIONS VEGETALES CHEZ LE COBAYE (*CAVIA PORCELLUS*)

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

MORALDI Tiphanie
Née, le 21/11/1991 à MARSEILLE (13)

Directeur de thèse : Mme Nathalie PRIYMENKO

JURY

PRESIDENT :

M. Claude MOULIS

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Nathalie PRIYMENKO

M. Guillaume LE LOC'H

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directrice : **Madame Isabelle CHMITELIN**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
- M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)
--

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales réglementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS
--

- Mme **BORDE DORE Laura**, *Médecine interne des équidés*
- M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
- M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
- Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Claude MOULIS

Professeur Emérite de la Faculté de Pharmacie de Toulouse

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse

Remerciements et hommages respectueux.

A Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Alimentation et nutrition

Pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse, vos conseils et pour le temps passé à corriger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Guillaume LE LOC'H

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Médecine zoologique et santé de la faune sauvage

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Jennifer BLONDEAU

Docteur vétérinaire

Chef de projet au Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV)

Pour avoir accepté de m'aider sur ce travail, pour le temps que vous m'avez consacré et pour vos explications

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

SOMMAIRE

Abréviations	10
Table des illustrations.....	11
Liste des diagrammes	11
Liste des figures.....	11
Liste des graphiques	12
Liste des tableaux	13
Introduction	15
PARTIE I - Les cas décrits d'intoxication végétale spontanée chez le cobaye	17
1. Etat des lieux des intoxications végétales chez le cobaye en France depuis 1984 : données du CNITV	19
1.1. Présentation du CNITV	19
1.2. Précisions sur l'obtention des données et sur le lexique utilisé	19
1.3. Appels reçus au CNITV depuis 1984 impliquant le cobaye	20
1.3.1. Répartition générale des appels concernant des cobayes	20
1.3.2. Répartitions des intoxications probables et certaines d'origine végétale chez le cobaye.....	24
1.3.2.1. Plantes en cause dans les intoxications des cobayes.....	25
1.3.2.2. Mortalité et intoxication végétale chez les cobayes.....	27
2. Les cas d'intoxication végétale spontanée décrits dans la littérature	31
2.1. Cas d'intoxication lors d'ingestion de fleur de lune et de philodendron.....	31
2.2. Cas d'intoxication lors d'ingestion de feuille de laurier rose.....	33
2.3. Cas d'intoxication lors d'ingestion de ray-grass contaminé par de l'ergot de seigle	35

PARTIE II - Les intoxications végétales chez le cobaye, animal de laboratoire	37
Généralités	39
Famille des Alstroemeriaceae	41
Famille des Amaryllidaceae	43
Famille des Anacardiaceae	46
Famille des Apiaceae	52
Famille des Apocynaceae	55
Famille des Araceae	61
Famille des Araliaceae	65
Famille des Asteraceae	68
Famille des Convolvulaceae	73
Famille des Dennstaedtiaceae	76
Famille des Ericaceae	81
Famille des Fabaceae	84
Famille des Hyacinthaceae	104
Famille des Liliaceae	106
Famille des Loganiaceae	120
Famille des Malvaceae	122
Famille des Meliaceae	126
Famille des Rhamnaceae	132
Famille des Rosaceae	135
Famille des Solanaceae	141
Famille des Verbenaceae	149

PARTIE III - Prospective : les plantes à éviter à la maison et au jardin	153
1. Plantes à toxicité cutanée.....	157
2. Plantes contenant des oxalates de calcium	159
3. Plantes contenant d'autres oxalates solubles	160
4. Autres plantes néphrotoxiques.....	160
5. Plantes contenant des glycosides cardiotoniques	161
6. Plantes contenant des glycosides cyanogènes	162
7. Plantes responsables de calcinose.....	165
8. Plantes responsables de lathyrisme.....	166
9. Plantes responsables d'irritation gastro-intestinale	169
10. Plantes contenant des grayanotoxines	171
11. Plantes contenant des molécules agonistes des canaux sodiques	174
12. Plantes contenant de la swainsonine.....	175
13. Plantes contenant des antagonistes muscariniques	177
14. Plantes contenant des taxines	178
15. Plantes contenant des toxalbumines ou des phytotoxines	179
16. Plantes contenant des agents pro-convulsivants	180
17. Plantes hépatotoxiques	181
18. Autres plantes toxiques à éviter.....	183
 Conclusion.....	 185
 BIBLIOGRAPHIE	 187
 ANNEXES	 211
Annexe 1 – Données du CNITV de Lyon	213
Annexe 2 – Récapitulatif des plantes présentées dans ce travail et classées par leur nom latin	221
Annexe 3 – Récapitulatif des plantes présentées dans ce travail et classées par leur nom vernaculaire	223

Abréviations

ADP : adénosine diphosphate

ATP : adénosine triphosphate

CNITV : Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires

DL₅₀ : dose létale pour 50% des animaux

DL₁₀₀ : dose létale pour 100% des animaux

ECG : électrocardiogramme

IM : intra-musculaire

IV : intraveineuse

mEq/L : milliéquivalent par litre

mg/kg : milligrammes par kilo

NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

PV : poids vif

SC : sous-cutané

SNC : Système Nerveux Central

UI : unité internationale

Table des illustrations

Liste des diagrammes

Diagramme 1. Importance quantitative des plantes dans les appels enregistrés au CNITV pour l'espèce <i>Cavia porcellus</i> sur la période du 02/01/1984 au 12/04/2018 inclus.....	23
Diagramme 2. Résumé des appels enregistrés au CNITV pour l'espèce <i>Cavia porcellus</i> sur la période du 02/01/1984 au 12/04/2018 inclus	219

Liste des figures

Figure 1. Réponse immunitaire à la suite de l'absorption cutanée des composés allergènes de la sève de sumac	48
Figure 2. Mécanisme d'action de la cicutoxine	53
Figure 3. Libération des raphides d'oxalate de calcium.....	62
Figure 4. Mécanisme de toxicité de <i>Dieffenbachia picta</i> Schott.....	63
Figure 5. Métabolisme de la sénécionine et toxicité chez le cobaye.....	70
Figure 6. Métabolisme du ptaquiloside	78
Figure 7. Toxicité des grayanotoxines	82
Figure 8. Mécanisme d'action de la swainsonine.....	85
Figure 9. Métabolisme de l'aniline ; formation de méthémoglobine et voies de détoxification	89
Figure 10. Rôle du bleu de méthylène dans la réduction de la méthémoglobine	91
Figure 11. Métabolisme de la monocrotaline et toxicité chez le cobaye.....	95
Figure 12. Mécanisme physiopathologique lors d'intoxication à la gesse chez le cobaye	99
Figure 13. Mécanisme physiopathologique conduisant à l'ostéolathyrisme	102
Figure 14. Réactions enzymatiques permettant la formation de glutathion réduit et oxydé .	109
Figure 15. Hématotoxicité des dérivés soufrés contenus dans l'oignon	110
Figure 16. Formation des composés soufrés de l'ail et toxicité	114
Figure 17. Toxicité des glycosides cardiaques de la scille maritime	118
Figure 18. Toxicité et voies d'élimination du gossypol	123
Figure 19. Mécanisme d'action du cyanure et traitements lors d'une intoxication au cyanure	137

Figure 20. Modification du métabolisme du calcium suite à l'ingestion de <i>Solanum malacoxylon</i> Sendtn.	142
Figure 21. Toxicité des lantadènes	150
Figure 22. Hypothèses quant au métabolisme permettant la formation de composés responsables de lathyrisme.....	166

Liste des graphiques

Graphique 1. Répartition des 769 appels concernant les cobayes enregistrés au CNITV depuis 1984 en fonction de la catégorie principale du toxique (en %).....	21
Graphique 2. Motifs des 769 appels reçus pour l'espèce cobaye au CNITV depuis 1984 (en %)	22
Graphique 3. Répartition des 312 appels concernant les intoxications probables ou certaines chez des cobayes enregistrés au CNITV depuis 1984 (en %).....	23
Graphique 4. Répartition des 359 cobayes intoxiqués par des plantes (en %).....	24
Graphique 5. Répartition par famille botanique des intoxications "certaines" ou "probables" par des plantes enregistrées par le CNITV lors des 251 appels impliquant les plantes, chez le cobaye.....	25
Graphique 6. Espèces de plantes incriminées à hauteur de plus de 1% des intoxications probables ou certaines par les plantes chez des cobayes.....	26
Graphique 7. Plantes incriminées dans les 30 appels incluant au moins 1 cas de mortalité lors d'intoxication végétale certaine ou probable chez des cobayes.....	27
Graphique 8. Comparaison du nombre d'appels par espèce de plante lors d'intoxication végétale probable ou certaine et lors de mortalité chez des cobayes	28
Graphique 9. Comparaison du nombre d'appels lors d'intoxication végétale probable ou certaine et lors de cas de mortalité chez les cobayes pour les familles de plantes où de la mortalité est enregistrée	29

Liste des tableaux

Tableau 1. Plantes incriminées à hauteur de moins de 1% des intoxications par les plantes probables ou certaines, chez le cobaye.....	26
Tableau 2. Exemples de glycosides cyanogènes retrouvés dans certaines plantes	164
Tableau 3. Teneurs en composés responsables de lathyrisme dans les graines de plusieurs plantes des genres <i>Lathyrus</i> et <i>Vicia</i>	167
Tableau 4. Composés toxiques responsables de troubles gastro-intestinaux et plantes associées	170
Tableau 5. Espèces de la famille des Ericaceae contenant des grayanotoxines ou ayant été en cause dans une intoxication.....	173
Tableau 6. Plantes contenant de la swainsonine	176
Tableau 7. Plantes contenant des toxalbumines	179
Tableau 8. Plantes contenant des agents pro-convulsivants.....	180
Tableau 9. Plantes contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques	182
Tableau 10. Origine des 769 appels reçus au CNITV de Lyon pour l'espèce "cobaye" depuis 1984.....	213
Tableau 11. Motifs des 769 appels reçus au CNITV de Lyon pour l'espèce "cobaye" depuis 1984.....	214
Tableau 12. Etat clinique des 437 cobayes enregistrés sur les 312 fiches relatives aux intoxications "certaine" ou "probable" par le CNITV depuis 1984	214
Tableau 13. Catégories de toxique pour les 312 fiches enregistrées comme intoxications "certaine" ou "probable" chez le cobaye parmi les 769 appels reçus au CNITV depuis 1984	215
Tableau 14. Plantes concernées par famille lors des 251 appels avec intoxication végétale "certaine" ou "probable" chez des cobayes depuis 1984.....	216
Tableau 15. Plantes concernées par espèce lors d'intoxication végétale "certaine" ou "probable" chez des cobayes depuis 1984.....	217
Tableau 16. Etat clinique des 359 cobayes enregistrés sur les 251 fiches relatives aux intoxications "certaine" ou "probable" par les plantes depuis 1984.....	218
Tableau 17. Plantes concernées par espèce lors de cas de mortalité chez le cobaye enregistrés au CNITV depuis 1984	218

Introduction

Le cobaye, *Cavia porcellus*, est un rongeur de la famille des *Caviidae* originaire des Andes, domestiqué depuis plus de 4 000 ans. D'abord élevé pour la production de viande blanche dans ces régions du monde, il fut ensuite importé en Europe où il est devenu le premier animal de laboratoire et un animal de compagnie. La caviaculture est aujourd'hui toujours réalisée en Amérique centrale et du sud, mais aussi au Cameroun, au Nigeria ou aux Philippines.

Les petits mammifères représentaient 5,4% de la population d'animaux de compagnie en France en 2016, soit 3,37 millions d'animaux [95]. Le cochon d'Inde est de plus en plus présent dans les foyers et sa place en consultation devient, par conséquent, plus importante.

Les intoxications sont des motifs de consultation d'urgence, toutes espèces confondues. Le tableau clinique est le plus souvent non spécifique, ce qui rend l'identification de l'étiologie difficile. Connaître les signes cliniques induits par certaines plantes contribue à l'établissement du diagnostic différentiel, et donc à une meilleure prise en charge de l'animal. Les intoxications végétales sont le plus souvent décrites chez les carnivores domestiques et chez les ruminants, ces derniers pouvant être à l'origine de lourdes pertes économiques. Les rongeurs et lagomorphes sont de plus en plus étudiés du fait de l'augmentation de leur présence dans les foyers, mais parmi ces petits mammifères des différences anatomiques, physiologiques et comportementales peuvent engendrer des circonstances d'intoxication et des expressions cliniques variées.

Le but de ce travail est tout d'abord de réaliser un état des lieux des intoxications végétales chez le cobaye lors d'ingestion spontanée de plantes toxiques. Il s'intéresse ensuite aux circonstances d'intoxications végétales et à l'expression clinique dans cette espèce animale. Le cobaye est souvent utilisé comme modèle pour l'homme, du fait de similitudes cliniques ou physiopathologiques, mais aussi pour les ruminants, autres herbivores fréquemment en cause dans les intoxications végétales. Les facilités d'élevage des cochons d'Inde, leur régime alimentaire et la présence d'une flore bactérienne cœcale importante participent à l'intérêt porté à cette espèce pour étudier les mécanismes en jeu lors d'intoxication chez d'autres herbivores. Enfin, aux vues du comportement du cobaye et de sa sensibilité à certains composés végétaux, ce travail propose une discussion sur le potentiel toxique d'autres plantes dans cette espèce.

PARTIE I

Les cas décrits d'intoxication végétale spontanée chez le cobaye

1. Etat des lieux des intoxications végétales chez le cobaye en France depuis 1984 : données du CNITV

1.1. Présentation du CNITV

Le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) est une association à but non lucratif régie par la loi du 4 juillet 1901 et créée en 1976 par le Pr Lorgue. Parmi ses missions, il apporte une aide téléphonique pour le diagnostic, le traitement ou le pronostic lors d'intoxications chez les animaux ou fournit simplement des informations aux personnes souhaitant en obtenir. Les appels ne sont pas réservés aux professionnels de la santé animale. Chaque année, environ 20 000 appels sont reçus de toute la France.

Les données sont informatisées dans un logiciel spécifique, V-Tox[®], qui est donc continuellement enrichi par les appels reçus au CNITV [305].

1.2. Précisions sur l'obtention des données et sur le lexique utilisé

Les données rentrées dans la base informatique du CNITV étant issues des appels reçus, certains biais doivent être précisés avant toute interprétation des données issues de ce logiciel.

Le premier est un biais de sélection. Celui-ci survient si l'échantillon n'est pas représentatif de la population cible. L'échantillon, dans le cas présent, est l'ensemble des appels recensés sur le logiciel V-Tox[®] concernant les cobayes en France entre le 02/01/1984 et le 12/04/2018 inclus. Ces données ne sont pas représentatives de l'ensemble des intoxications chez le cobaye en France, étant donné qu'il faut que le demandeur connaisse l'existence du CNITV et qu'il éprouve le besoin d'appeler. De plus, lors d'un appel la substance qui est enregistrée dans le logiciel peut ne pas être le seul toxique en cause. Pour prendre en compte ce biais de sélection, il faut définir la population cible comme « *l'ensemble des animaux exposés de manière accidentelle au non aux substances citées, dont le propriétaire ou le vétérinaire traitant fait appel au CNITV (pour une aide diagnostique ou thérapeutique...)* » [59].

Le deuxième biais est un biais de classement. Celui-ci est dû aux erreurs de classement d'une intoxication dans les classes « certaine », « probable », « peu probable » ou « improbable ». Ce choix est défini par un algorithme en fonction de plusieurs critères : l'exposition, la dose, la clinique, le délai et les explications de la personne à l'origine de l'appel. Une intoxication peut ainsi être classée en « peu probable » si l'animal ne présente pas de symptômes au moment de

l'appel, même si la nature du toxique peut laisser supposer que l'intoxication se manifesterait par la suite [59].

Le lexique interne au logiciel V-Tox® qui sera repris par la suite est le suivant [59] :

- « Une demande de **traitement** : demande concernant la conduite à tenir ;
- Une demande de **renseignement** : demande préventive avant exposition ;
- Une demande **d'analyse** : demande de renseignements sur la nature d'un prélèvement à effectuer pour recherche toxicologique, le moyen d'acheminement de l'échantillon, à qui adresser l'échantillon etc. ;
- Une aide au **diagnostic** par rapport à des symptômes ;
- Une demande **d'expertise** ;
- Des **résidus** : demande concernant le risque de consommer des produits de l'animal intoxiqué (viande, lait, œufs) ;
- « Atteint » qualifie un animal présentant au moins un symptôme quel qu'il soit » ;
- Les termes qualifiant l'intoxication de « certaine », « probable », « peu probable » ou « improbable » ont été définis précédemment. « Lorsque l'intoxication est probable ou certaine, un lien de cause à effet a été mis en évidence entre l'exposition au toxique et les symptômes observés chez l'animal » [59].

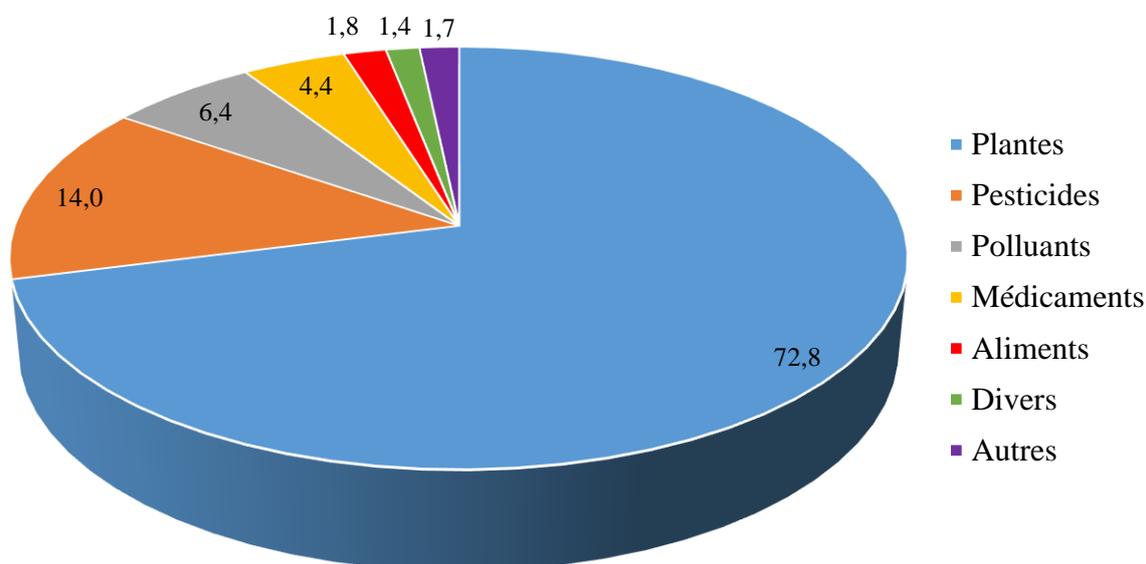
1.3. Appels reçus au CNITV depuis 1984 impliquant le cobaye

1.3.1. Répartition générale des appels concernant des cobayes

Les données qui suivent concernent les appels reçus de toute la France pour l'espèce *Cavia porcellus* entre le 02/01/1984, date à laquelle a eu lieu le premier enregistrement informatique d'appels reçus au CNITV, et le 12/04/2018 inclus.

Comme précisé précédemment, les données sont issues des appels parvenus au CNITV. Le nombre d'intoxication dans cette espèce est donc sous-estimé par rapport à la réalité sur le terrain. C'est pourquoi dans les graphiques qui suivront les données seront majoritairement présentées en pourcentage et non en nombre absolu, afin de définir des tendances. Les données brutes sont présentées en annexe 1.

Le premier appel enregistré concernant les cobayes date du premier mars 1985. Un total de 769 appels a été recensé jusqu'au 12 avril 2018, pour 936 cobayes. Il est précisé qu'un même appel peut concerner plusieurs animaux. La répartition de ces différents appels en fonction de l'origine de la source d'intoxication est présentée sur le graphique 1.



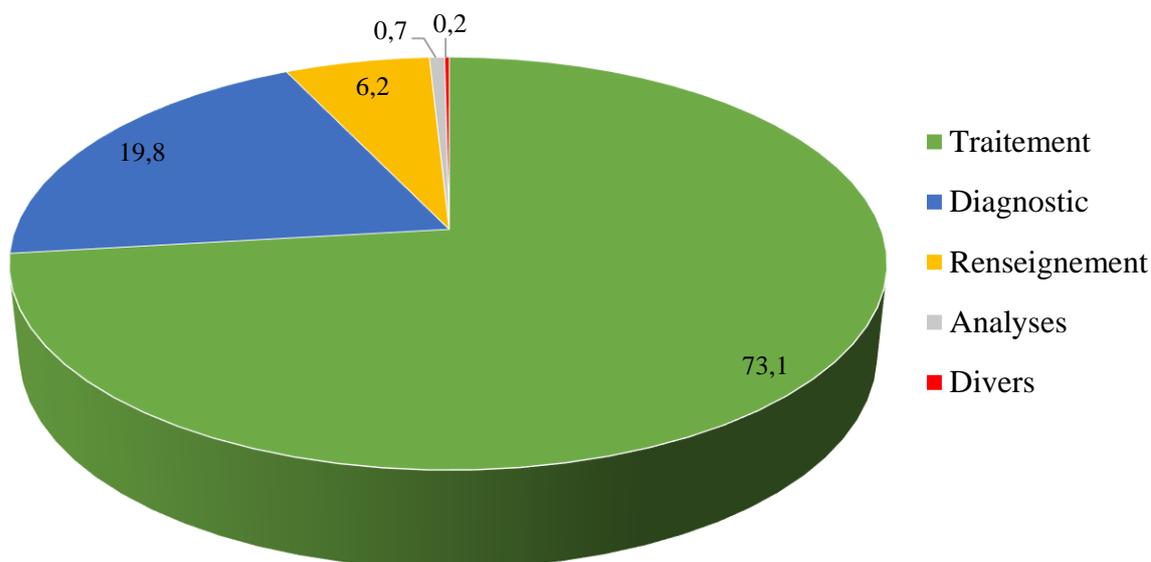
Graphique 1. Répartition des 769 appels concernant les cobayes enregistrés au CNITV depuis 1984 en fonction de la catégorie principale du toxique (en %)

Source [59]

La catégorie « Autres » comprend les agents physiques (0,8% des appels), les maladies (0,8%) et les causes animales (0,1%)

L'incidence de la toxicologie végétale chez les cobayes est élevée, avec presque les trois quarts des appels qui concernent les plantes. Ils sont suivis par les pesticides (14,0%) puis les polluants (6,4%). Les médicaments (4,4%) ne sont que la quatrième cause des appels pour les cobayes, alors que toutes espèces confondues les médicaments humains étaient la première catégorie de toxiques justifiant le motif d'appel en 2015 (35,30% des appels) [305].

Les types de demande pour l'ensemble de ces appels sont présentés sur le graphique 2.



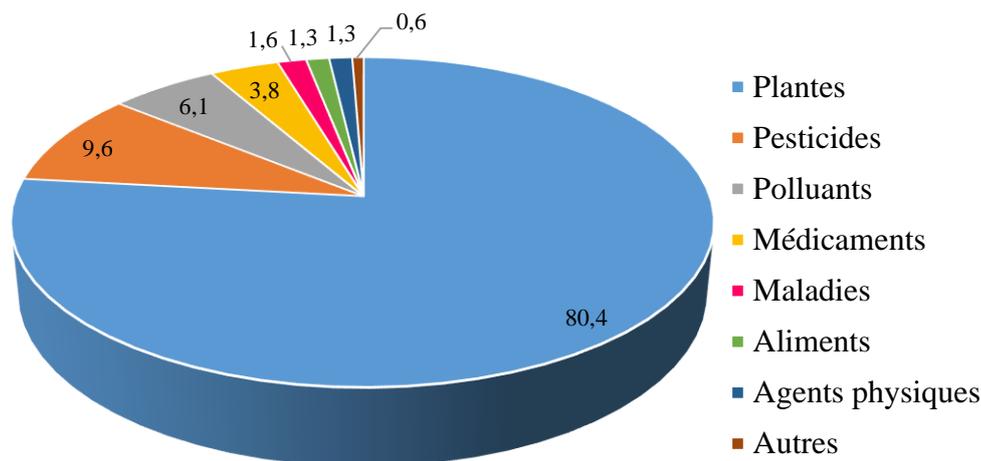
Graphique 2. Motifs des 769 appels reçus pour l'espèce cobaye au CNITV depuis 1984 (en %)

Source [59]

La catégorie « Divers » comprend une demande d'expertise (0,1% des appels) et une catégorie autre (0,1%)

La majorité des appels concerne une demande pour le traitement (73,1%), ce qui signifie que l'exposition au toxique a déjà eu lieu. Les demandes d'aide au diagnostic viennent en deuxième position (19,8%), suivis d'une demande de renseignement (6,2%).

Au cours des trente cinq dernières années, le CNITV a enregistré 312 appels pour lesquels l'intoxication, quelle qu'en soit l'origine, est jugée probable ou certaine chez des cobayes. Parmi ces appels, 80% sont imputables à des plantes, comme indiqué sur le graphique 3 et le diagramme 1. Douze pour cent d'entre eux impliquent au moins un cas de mortalité, ce qui représente 72% de la mortalité totale rapportée de manière concomitante à une intoxication probable ou certaine chez des cobayes, quelle qu'en soit l'origine. Ces données sont cependant sous-estimées, parce que le CNITV a peu de suivi des cas enregistrés.



Graphique 3. Répartition des 312 appels concernant les intoxications probables ou certaines chez des cobayes enregistrés au CNITV depuis 1984 (en %)

Source [59]

La catégorie « Autres » comprend un appel pour une origine « divers » (0,3% des appels) et un pour une origine « animal » (0,3% des appels)

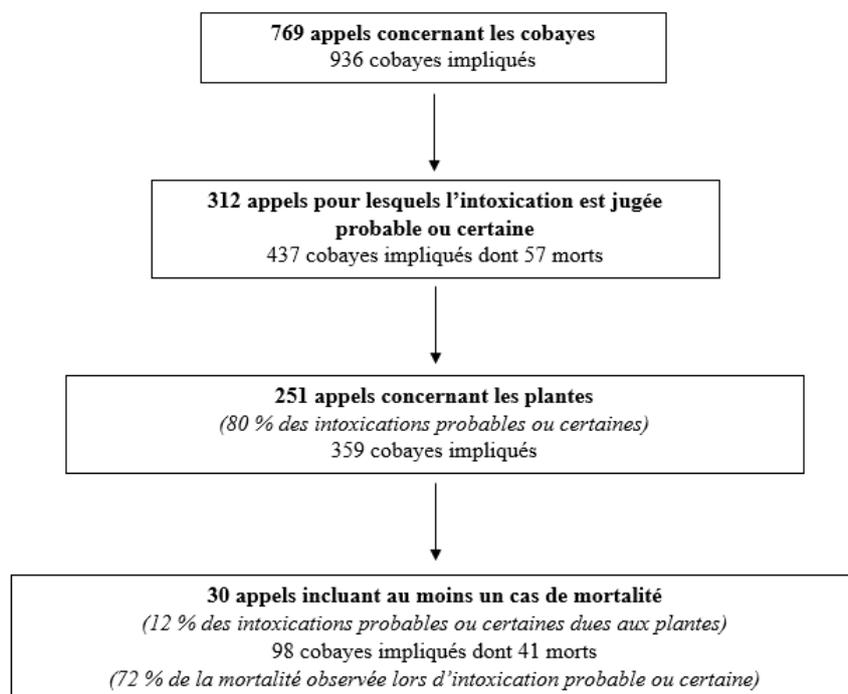


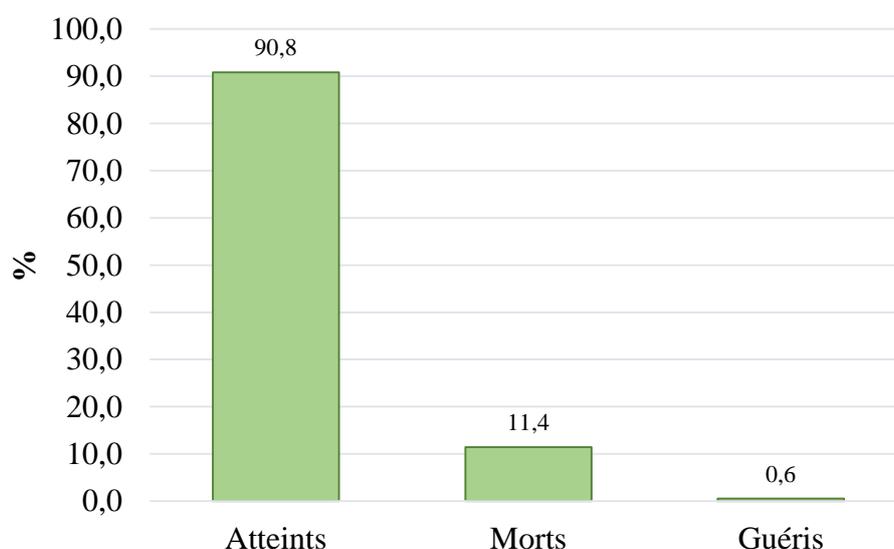
Diagramme 1. Importance quantitative des plantes dans les appels enregistrés au CNITV pour l'espèce *Cavia porcellus* sur la période du 02/01/1984 au 12/04/2018 inclus

Source [59]

Les plantes constituent donc la cause majoritaire des intoxications qui ont lieu chez le cobaye.

1.3.2. Répartitions des intoxications probables et certaines d'origine végétale chez le cobaye

Les données qui vont suivre font référence aux 251 appels pour lesquels une intoxication probable ou certaine par les plantes chez des cobayes a été enregistrée au CNITV depuis 1984. Parmi ces intoxications très peu de cas avec guérison ont été rapportés (moins de 1%, graphique 4) mais, comme précisé précédemment, le CNITV a très peu de suivi des animaux faisant l'objet d'un appel.



Graphique 4. Répartition des 359 cobayes intoxiqués par des plantes (en %)

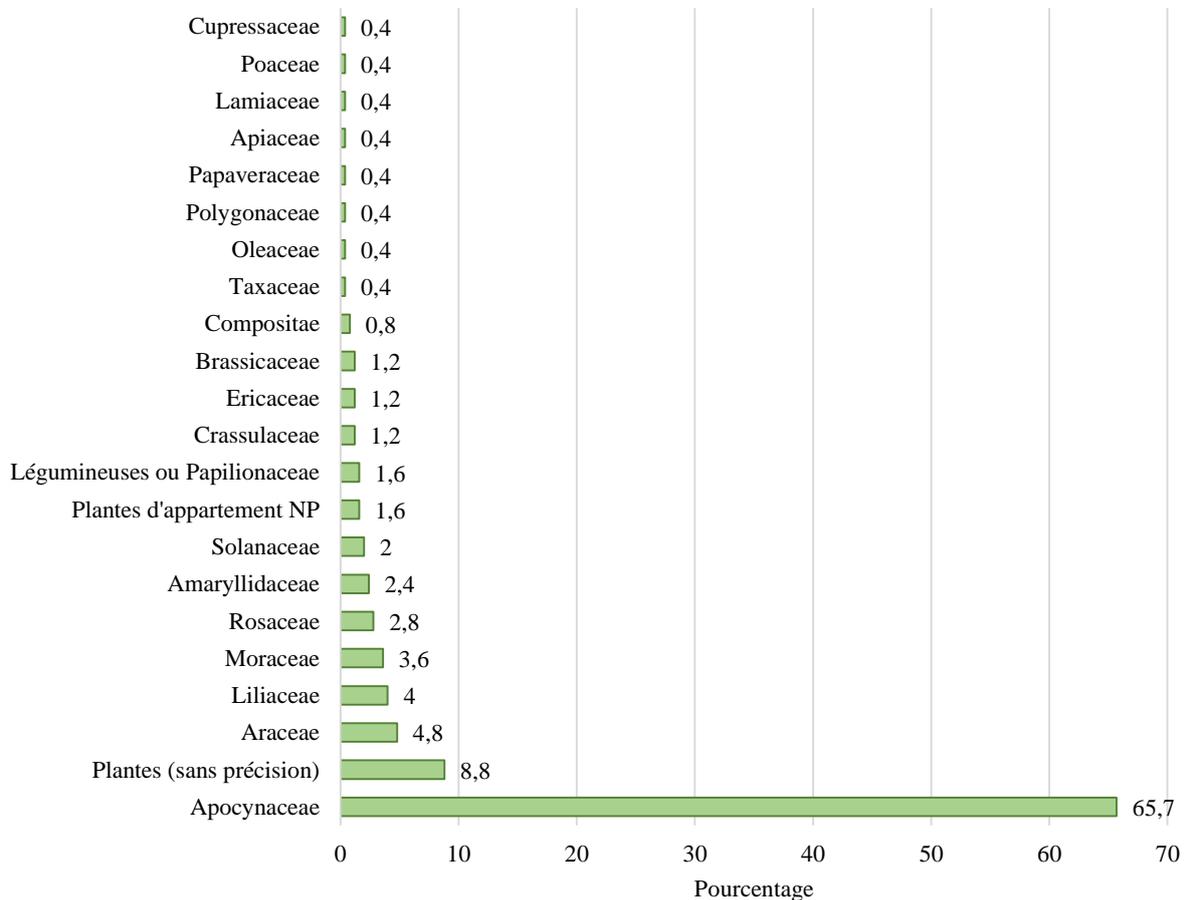
Source [59]

La différence entre le nombre d'animaux intoxiqués et atteints est due au fait « *qu'il existe des cas où les symptômes sont présents mais non décrits, catégorisé dans « absence de renseignements symptômes »* » [59].

Un animal peut être catégorisé par le logiciel en tant qu' « atteint » et être guéri ou mort par la suite, et ainsi être compté deux fois sur le graphique ci-dessus. C'est pourquoi la somme totale des pourcentages est supérieure à 100%.

1.3.2.1. Plantes en cause dans les intoxications des cobayes

Les familles de plantes incriminées dans les intoxications des cobayes sont présentées sur le graphique 5 ci-dessous.



Graphique 5. Répartition par famille botanique des intoxications "certaines" ou "probables" par des plantes enregistrées par le CNITV lors des 251 appels impliquant les plantes, chez le cobaye

Source [59]

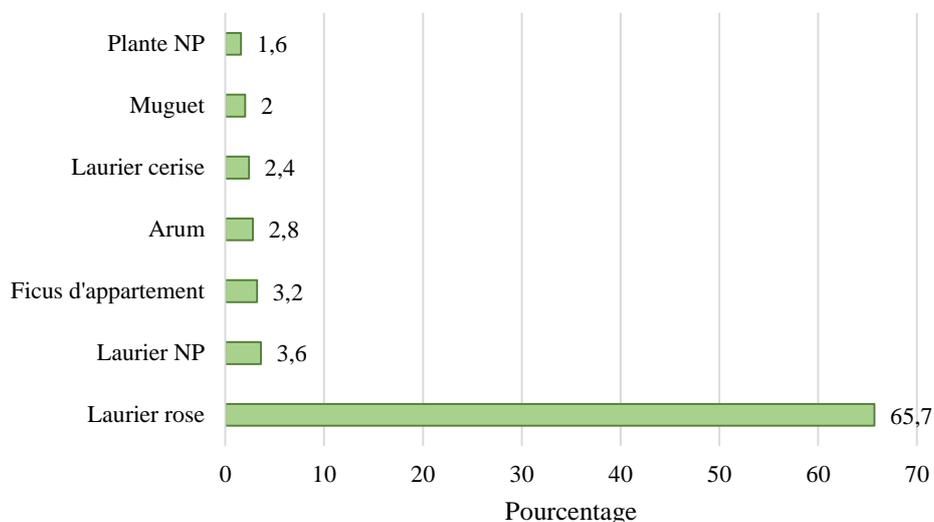
NP = non précisé

Il est rappelé qu'un même appel peut concerner plusieurs plantes

Les deux tiers des intoxications enregistrées chez les cobayes sont dus aux Apocynaceae. Parmi les autres familles botaniques impliquées, aucune ne semble être majoritaire par rapport aux autres, bien que les Araceae soient la deuxième famille en cause.

Il peut toutefois être remarqué que des familles botaniques contenant de nombreuses plantes ornementales retrouvées en pots sont impliquées (Araceae, Amaryllidaceae, Moraceae,...).

Les plantes majoritairement en cause sont présentées dans le graphique 6. Celles qui sont plus anecdotiques (1 ou 2 appels par plante) sont listées dans le tableau 1 ci-dessous.



Graphique 6. Espèces de plantes incriminées à hauteur de plus de 1% des intoxications probables ou certaines par les plantes chez des cobayes

Source [59]

NP = non précisé

Tableau 1. Plantes incriminées à hauteur de moins de 1% des intoxications par les plantes probables ou certaines, chez le cobaye

Source [59]

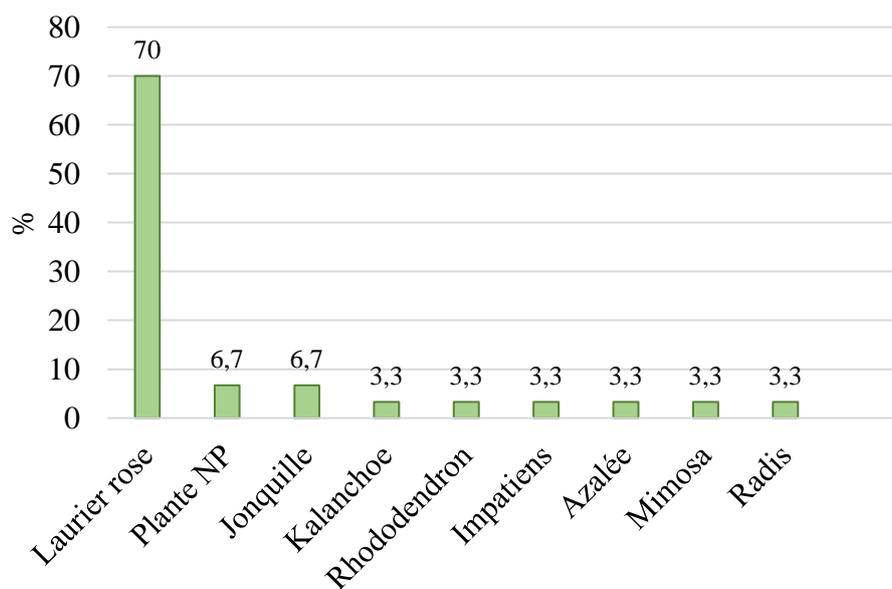
NP = non précisé

Espèces responsables chacune de 0,8% des appels	Espèces responsables chacune de 0,4% des appels		
Jonquille	Impatiens	Luzerne	Sedum âcre
Kalanchoe	Misère	Rhubarbe	Bambou
Spathiphyllum	Azalée	Fougère NP	Radis
Clivia	Genêt	Elaeagnus	Oignon
Rhododendron	Lis	Dracaena	Morelle noire
Dieffenbachia	Feijoa	Lierre NP	Pois
Yucca	Pissenlit	Tulipe	Carotte
Chou fourrager	Anthurium	Coquelicot	Séneçon
Amaryllis	Mimosa	Tomate	Calla
Pomme de terre	Datura	If	Figuier
	Catalpa	Kiwi	Lavande
	Cyprès	Troène	Orchidée
	Rosier (Rose)	Eucalyptus	Plante d'appartement NP

Les deux tiers des intoxications par les plantes probables ou certaines enregistrées sur V-Tox[®], chez le cobaye, sont imputables au laurier rose, espèce de la famille des Apocynaceae. Toutes les autres plantes citées représentent moins de 4% de ces intoxications, avec en tête le ficus d'appartement (3,2%), l'arum (2,8%), le laurier cerise (2,4%) et le muguet (2%), tous les cinq étant de familles botaniques différentes.

1.3.2.2. Mortalité et intoxication végétale chez les cobayes

Comme évoqué précédemment, 12% des appels concernant des intoxications végétales probables ou certaines ont fait l'objet d'au moins un cas de mortalité. Sur ces 30 appels portant sur 98 cobayes, 41 animaux sont morts. Les plantes incriminées sont présentées sur les graphiques 7 et 8.



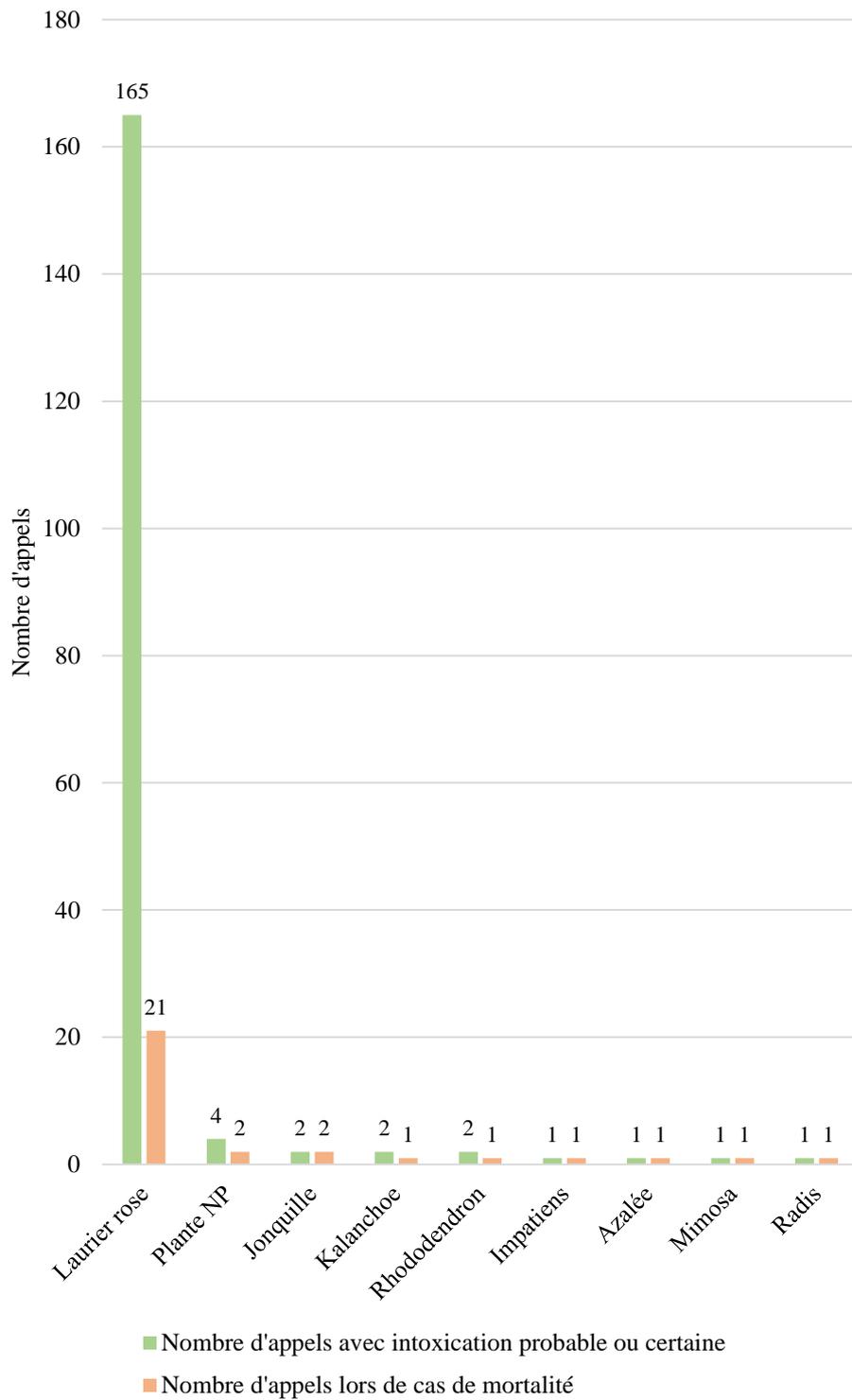
Graphique 7. Plantes incriminées dans les 30 appels incluant au moins 1 cas de mortalité lors d'intoxication végétale certaine ou probable chez des cobayes

Source [59]

NP = non précisé

Plus des deux tiers des 30 appels avec mortalité impliquent le laurier rose. Loin derrière en termes d'importance, les jonquilles et des plantes dont l'espèce est non précisée sont impliquées dans environ 13% des appels avec mortalité.

Le graphique 8 compare le nombre d'appels reçus pour chacune de ces plantes et le nombre d'appels avec au moins un cas de mortalité.



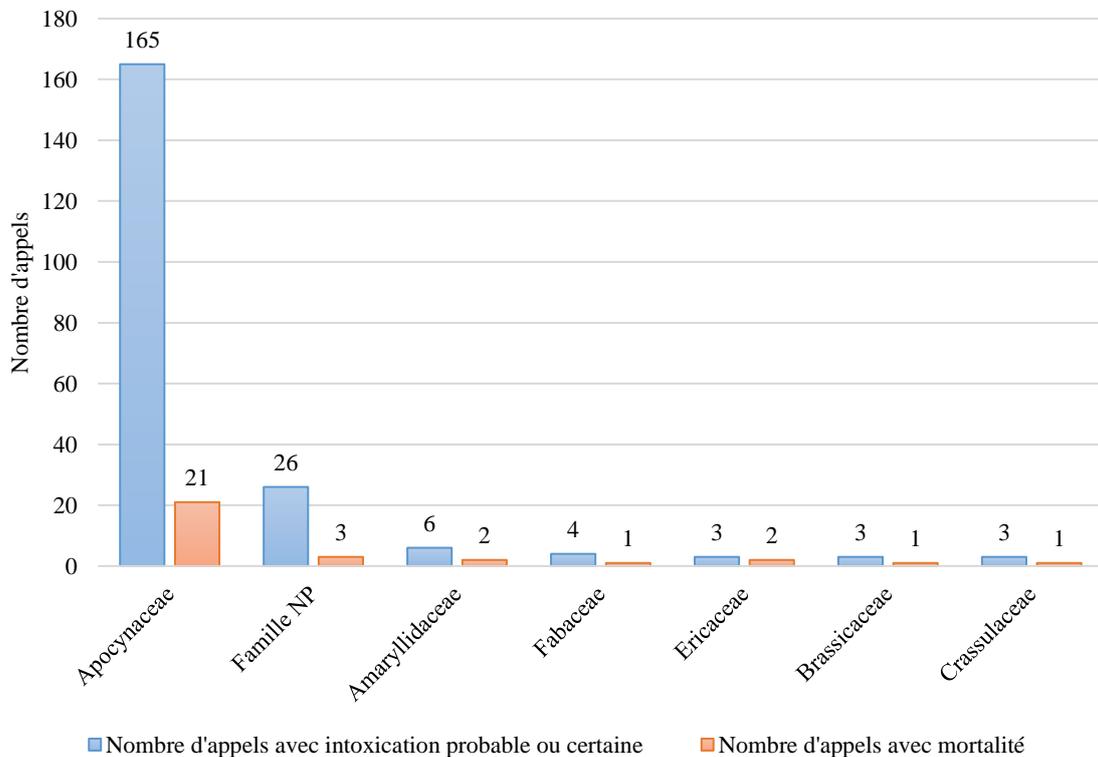
Graphique 8. Comparaison du nombre d'appels par espèce de plante lors d'intoxication végétale probable ou certaine et lors de mortalité chez des cobayes

Source [59]

NP = non précisé

Les données indiquent une mortalité à 100% lors d'intoxication au radis, au mimosa, à une azalée, une impatiens et à la jonquille (Graphique 8). Cependant le nombre de cas d'intoxication et de mortalité avec ces plantes est faible, à savoir qu'ils sont à l'origine d'un ou deux appels. Il n'est donc pas possible d'extrapoler ces résultats pour affirmer que la plante en cause est mortelle pour tous les cobayes, d'autant plus que les quantités ingérées ne sont pas précisées. Il pourra toutefois être prudent d'évoquer un pronostic réservé, lors d'éventuelles futures intoxications à ces plantes, chez le cobaye.

Une comparaison a été aussi faite entre le nombre d'appels pour une intoxication probable ou certaine et celui pour les cas de mortalité pour les familles de plantes pour lesquelles au moins un cas de mortalité a été enregistré (Graphique 9).



Graphique 9. Comparaison du nombre d'appels lors d'intoxication végétale probable ou certaine et lors de cas de mortalité chez les cobayes pour les familles de plantes où de la mortalité est enregistrée

Source [59]

NP = non précisé

D'après ces données, la famille des Ericaceae serait celle dont les plantes à l'origine d'une intoxication chez des cobayes seraient les plus mortelles, avec deux tiers de mortalité. Cette famille serait suivie des Amaryllidaceae, des Brassicaceae et des Crassulaceae. Les Apocynaceae ne seraient pas les plus mortelles, avec une mortalité estimée à 12% sur la base des chiffres enregistrés sur la base de données V-Tox[®]. Il n'est toutefois pas indiqué sur ces graphiques la quantité de matériel végétal ingérée par l'animal, paramètre qui peut expliquer en partie l'observation de mortalité. De plus, la même réserve que précédemment doit être faite en regard du petit nombre de cas enregistrés et du faible suivi des animaux intoxiqués auprès du CNITV. Aucune conclusion généralisable ne peut donc être tirée d'une telle comparaison.

Les intoxications chez les cobayes sont donc principalement dues aux plantes et, plus particulièrement, au laurier rose. Beaucoup d'espèces végétales différentes sont impliquées dans ces intoxications, avec surtout des plantes retrouvées en intérieur comme plantes décoratives ou dans les jardins. La plus grande prudence est donc conseillée lorsque le cochon d'Inde est mis en liberté.

2. Les cas d'intoxication végétale spontanée décrits dans la littérature

2.1. Cas d'intoxication lors d'ingestion de fleur de lune et de philodendron

Une intoxication conduisant à une insuffisance rénale a été décrite chez un cobaye d'un an ayant ingéré une feuille de fleur de lune, *Spathiphyllum* spp. et, antérieurement, une feuille de philodendron [149].

L'animal a été présenté pour anorexie, perte de poids et léthargie une semaine après avoir ingéré cette feuille de fleur de lune. L'ingestion de la feuille de philodendron, *Philodendron pertusum* (L.) Kunth & C.D. Bouché, avait eu lieu au cours des deux mois précédant cet événement.

Les analyses complémentaires ont révélé une anémie, une élévation de la créatininémie et de l'azote urémique du sang (BUN), une hypercalcémie et une hyperglycémie. L'analyse urinaire a permis d'établir la densité urinaire à 1,011 et d'exclure la présence de cristaux. Ces éléments ont indiqué la présence d'une insuffisance rénale chez ce cobaye.

Les signes cliniques et les paramètres biochimiques et urinaires se sont aggravés dans le mois qui a suivi. En effet, l'animal a perdu presque 50% de son poids initial en 38 jours, et les battements cardiaques étaient renforcés. Il a été constaté une aggravation de l'anémie (hématocrite de 14% pour une valeur basse des normes usuelles à 32%), l'apparition d'une hyperphosphatémie et une baisse de la densité urinaire jusqu'à 1,006 (pour un seuil bas de 1,045 chez le cobaye [246]). Une glycosurie et la présence de cristaux d'oxalate de calcium dihydratés ont aussi été rapportées.

Face à ce tableau clinique et aux résultats des examens complémentaires réalisés (radiographie et échographie abdominales, examen de la cavité buccale, analyses sanguines et urinaires), les autres hypothèses incluses dans le diagnostic différentiel de l'anorexie et de l'abattement ont été exclues. Il s'agissait notamment de malocclusion dentaire, de carence en vitamine C, de présence d'urolithiases, ou encore de calcifications d'origine métastatique (animal plutôt âgé habituellement) ou induite par un régime contenant un excès de vitamine D. L'hypothèse principale ayant causé cette insuffisance rénale était donc l'intoxication végétale. Cette maladie est en général fatale chez le cobaye et, dans le cas présent, l'état de l'animal s'est détérioré et ses propriétaires ont demandé son euthanasie.

La fleur de lune et le philodendron contiennent des oxalates dans les feuilles et les tiges. Ces plantes de la famille des Araceae sont répandues comme plante d'ornement. La mastication des feuilles ou tiges induit chez les animaux une tuméfaction de la cavité buccale, une hypersalivation et des troubles digestifs. Il est fréquemment observé une hypocalcémie. Celle-ci est consécutive à l'absorption des oxalates dans le tube digestif qui se lient par la suite au calcium et au magnésium sanguins. Il en résulte une hypocalcémie à l'origine de troubles tels que des trémulations musculaires, une faiblesse et parfois la mort de l'animal. Il est aussi rapporté l'apparition d'une néphropathie due aux cristaux d'oxalate de calcium. Dans le cas présent, une hypercalcémie a été rapportée, mais il a déjà été observé chez des chiens une hypercalcémie lors d'insuffisance rénale.

La prise en charge d'une telle intoxication commence par une décontamination de la cavité buccale par rinçage à l'eau. L'administration de lait ou d'une autre source de calcium permet de prévenir l'hypocalcémie en précipitant les oxalates solubles présents dans le tube digestif. La fluidothérapie est essentielle pour forcer la diurèse et favoriser ainsi l'élimination des cristaux d'oxalate. Les lésions rénales sont irréversibles et le pronostic est donc réservé [149].

2.2. Cas d'intoxication lors d'ingestion de feuille de laurier rose

Deux intoxications spontanées par des feuilles de laurier rose chez le cobaye ont été décrites dans la littérature [182,243].

Le premier cas concerne deux cochons d'Inde ayant ingéré une quantité inconnue de feuilles sèches de laurier rose et présentant des convulsions. L'un des deux est mort dans les deux heures suivant l'ingestion de la plante et présentait des muqueuses cyanosées. Le second présentait également une cyanose ainsi qu'une tachycardie, un décubitus latéral, des convulsions toniques généralisées et un abdomen distendu de gaz. Une prise en charge dans les deux heures suivant l'ingestion de feuilles par administration de pentobarbital a permis de contrôler les convulsions. L'hypothermie a été prise en charge par la mise en place d'une lampe chauffante et de couvertures. L'élimination rénale de la molécule toxique a été favorisée en augmentant la diurèse par perfusions sous-cutanées répétées de Ringer Lactate et administrations sous-cutanées répétées de furosémide. La prise en charge a été complétée par l'administration de charbon activé pour limiter le cycle entéro-hépatique des glycosides cardiaques contenus dans le laurier rose, l'administration de vitamine C et une réalimentation progressive. Le cochon d'Inde a survécu et a pu être rendu à ses propriétaires [182].

Le second cas concerne un jeune cobaye de trois mois qui a été présenté pour abattement sévère et anorexie évoluant depuis douze heures suite à l'ingestion d'un fragment de feuille de laurier rose, *Nerium oleander* L. Il présentait aussi une arythmie et une bradycardie [243].

Une prise en charge d'urgence a permis une amélioration temporaire, mais l'animal a continué à présenter tous les deux à trois jours des phases d'abattement, d'anorexie, de bradycardie et d'hypoglycémie qui ont été prises en charge et le cochon d'Inde est mort dix jours plus tard.

L'autopsie a révélé une congestion généralisée, un œdème pulmonaire, une cachexie et une plage focale de péritonite fibrineuse en regard d'une perforation caecale. Des fragments de feuille ont été retrouvés dans le cæcum plus de dix jours après l'ingestion. Ils ont pu participer à la perforation du tube digestif, mais aussi à une libération prolongée de glycosides cardiaques contenus dans le matériel végétal. Ces glycosides subissent un cycle entéro-hépatique, ce qui contribuerait aussi au prolongement des effets toxiques.

Il est donc primordial, dans la prise en charge d'une telle intoxication, de favoriser l'élimination du toxique après stabilisation de l'animal. Si l'ingestion a eu lieu dans les 2 heures précédant la prise en charge, temps de passage moyen dans l'estomac, il est envisageable de réaliser une

gastrotomie pour éliminer les fragments de feuilles. Ceci permettrait de limiter la libération ultérieure de glycosides cardiaques et l'effet mécanique irritant sur la paroi. L'administration de charbon activé est aussi préconisée (à la dose de 2 g/kg/j) et doit être répétée pour limiter les effets du cycle entérohépatique des glycosides toxiques [16,111]. Il peut être envisagé de placer le cochon d'Inde sur une grille et de lui placer une collerette s'il la supporte afin de limiter la cæcotrophie qui peut participer à l'entretien de l'intoxication.

La douleur abdominale observée lors d'ingestion de laurier rose peut induire une stase digestive. L'administration d'antalgiques (comme la buprénorphine à la dose de 0,05 à 0,1 mg/kg deux fois par jour en voie SC ou IM) et de prokinétique (par exemple le métoclopramide à la dose de 0,2 à 1 mg/kg deux fois par jour en voie SC ou IM) peuvent donc être préconisés. Une fluidothérapie et un gavage avec des aliments adaptés complètent cette prise en charge. Toutefois la stase gastrique peut être entretenue par l'administration d'atropine dont le but initial est de corriger les troubles cardiaques. En effet, l'atropine diminue le tonus gastrointestinal. Face à cette stase digestive, il est conseillé d'administrer des antibiotiques par voie orale dont le spectre vise les bactéries anaérobies et les protozoaires, comme le métronidazole. En cas de dysbiose, des translocations bactériennes peuvent survenir et l'animal risque de présenter une entérotoxémie.

En plus de favoriser l'élimination digestive des molécules toxiques, il est envisageable de renforcer l'élimination rénale du principal glycoside cardiaque du laurier rose, l'oléandrine [190,243]. Une fluidothérapie à débit important et l'administration répétée de furosémide à la dose de 3 mg/kg/j en voie SC peuvent participer à cette élimination par voie urinaire. Les propriétés hypokaliémiantes du furosémide sont aussi bénéfiques car les hétérosides cardiaques du laurier rose inhibent les pompes Na^+/K^+ ATP dépendantes [182,243]. Il en résulte des troubles ioniques avec notamment une élévation des teneurs en sodium et en calcium intracellulaires dans les cellules myocardiques, mais aussi une hyperkaliémie. Ces modifications ioniques participent aux troubles cardiaques observés [16].

Outre l'administration d'atropine, il est possible de prendre en charge les troubles cardiaques par l'administration de glycopyrrolate et l'arythmie peut être corrigée par l'administration de lidocaïne [243].

La surveillance de l'animal est donc primordiale afin de pouvoir prendre en charge les effets cardiotoxiques des hétérosides présents dans cette plante. Les rechutes sont possibles et le pronostic reste sombre [243].

2.3. Cas d'intoxication lors d'ingestion de ray-grass contaminé par de l'ergot de seigle

Un cobaye a ingéré du ray-grass dans le jardin de ses propriétaires en complément de son alimentation habituelle. L'animal a présenté une anorexie sévère, une léthargie, une boiterie sévère, ainsi qu'un assèchement et une crispation de l'extrémité des pattes antérieures et postérieures. Les pattes présentaient aussi une alopecie et un érythème. Une dermatite podale nécrosante induite par l'ergot de seigle a été suspectée. En effet le champignon *Claviceps purpurea* Tul. a été identifié dans le ray-grass du jardin. Les mycéliums de ce champignon produisent des alcaloïdes, l'ergotamine et l'ergométrine, qui induisent des lésions de l'épithélium des capillaires. Ceci conduit à une thrombose et une nécrose traduites cliniquement par une gangrène sèche du pied [41,90,108,278].

Bien que de nombreux cas d'intoxication végétale spontanée chez les cobayes aient été à l'origine d'appels au CNITV, les cas décrits et publiés sont rares, ce qui est dommageable pour l'enrichissement des connaissances des cliniciens. Cependant, cette espèce est et a été fréquemment utilisée comme modèle pour comprendre les mécanismes qui ont lieu lors d'intoxication végétale chez l'homme ou dans d'autres espèces animales. Les différentes plantes incriminées et leurs effets chez le cobaye sont décrits dans la partie suivante.

PARTIE II

Les intoxications végétales chez le cobaye, animal de laboratoire

GÉNÉRALITÉS

Le cobaye a souvent été utilisé comme animal-modèle d'intoxication végétale pour les ruminants, intoxication à l'origine de pertes économiques non négligeables pour les éleveurs. En effet, sa facilité d'élevage et son statut d'herbivore monogastrique à flore cœcale très développée en font un modèle plus intéressant que d'autres rongeurs de laboratoire. Le cobaye a aussi été fréquemment utilisé comme animal modèle pour étudier la pathogénie des dermatites de contact très présentes chez l'homme dans les milieux professionnels (jardinier, fleuriste...), que ce soit des dermatites de type irritative ou allergique. La première met en jeu des mécanismes de l'immunité innée et elle est limitée à la zone de contact avec les oléorésines des plantes. La dermatite allergique met en jeu l'immunité spécifique avec implication de lymphocytes T spécifiques des composés allergènes, il doit donc y avoir répétition de l'exposition et la réaction cutanée est plus étendue que la zone de contact avec le composé toxique [227]. Le cobaye et l'homme présentent des similitudes dans l'expression des réactions cutanées, et les molécules sensibilisantes chez le cochon d'Inde le sont également chez l'homme, ce qui rend cette espèce la plus indiquée pour étudier les dermatites de contact chez l'homme [203,229,312]. Ces intoxications expérimentales sont détaillées dans cette partie, en mettant l'accent sur les molécules en cause et les parties de la plante les plus dangereuses, les doses toxiques, le tableau clinique et les mécanismes physiopathologiques en jeu.

La prise en charge thérapeutique est détaillée lorsque des études présentent des antidotes spécifiques ou des particularités dues la molécule toxique elle-même (absorption, caractère lipophile etc.). Même si ce n'est pas précisé pour chaque plante, un retrait de la source d'intoxication, une stabilisation de l'animal et une décontamination sont conseillés [247]. La stabilisation peut nécessiter un réchauffement de l'animal, une oxygénothérapie ainsi qu'une fluidothérapie. La décontamination correspond à une élimination du toxique. Elle commence le plus souvent par un rinçage de la cavité buccale, mais aussi de la peau ou des yeux en cas d'exposition cutanée ou oculaire. L'eau utilisée pour rincer la peau doit être tiède pour ne pas provoquer un refroidissement de l'animal, et le cobaye doit être stabilisé pour que le stress du bain n'aggrave pas les signes cliniques [78].

Une décontamination gastrique doit être réalisée lors d'ingestion de plante toxique. Le cobaye ne pouvant pas vomir, un lavage gastrique pourrait être envisagé. Cependant, ce lavage est techniquement très difficile à réaliser à cause de la difficulté à placer une sonde endotrachéale dans cette espèce. La sonde est nécessaire pour prévenir toute aspiration de fluides digestifs au

cours du lavage gastrique [78]. De plus, il n'est pas certain que la partie de plante ingérée soit effectivement retirée de l'estomac à cause de la présence permanente de nombreux poils et de fibres végétales qui gênent le rinçage de l'estomac. Si nécessaire, une gastrotomie peut être réalisée afin de récupérer le matériel végétal [247]. L'utilisation de charbon activé est presque toujours préconisée, les doses chez le cobaye étant de 1 à 3 g/kg/j *per-os* [78,210,247]. Ceci permet d'adsorber les molécules toxiques et de les éliminer dans les fèces. La voie d'élimination fécale peut être favorisée par l'administration d'un laxatif tel que l'huile de paraffine à la dose de 1 à 5 mL *per-os* par animal deux à trois fois par jour [247]. Cependant l'utilisation concomitante de charbon activé et de laxatif est controversée, le charbon administré seul étant souvent à l'origine d'une diarrhée chez l'animal [224].

Il est aussi conseillé de mettre les cobayes sur une grille et de leur mettre une collerette afin qu'ils ne puissent pas réaliser la cæcotrophie. En effet celle-ci peut prolonger l'exposition du cobaye aux molécules toxiques par réingestion du toxique [247].

De manière générale, lorsqu'un cochon d'Inde est malade, il est préconisé de doubler les apports quotidiens en acide ascorbique. Les quantités sont alors de 50 à 100 mg/animal *per-os* [210,246].

Cette prise en charge doit être complétée par un traitement de soutien et symptomatique. A titre d'exemple, des perfusions peuvent être mises en place pour corriger les pertes hydriques dues à la diarrhée notamment, ou pour corriger les troubles électrolytiques et les hypotensions, ou pour prévenir les insuffisances rénales en réalisant une diurèse forcée [247]. Les pansements digestifs tels que le sucralfate sont administrés à la dose de 25 à 100 mg/kg *per-os* toutes les 8 à 12 heures. En cas de convulsions, du diazépam peut être administré en voie intraveineuse, intramusculaire ou intrarectale à la dose de 1 à 5 mg/kg. Tout autre trouble comme les arythmies cardiaques, la bradycardie, les douleurs abdominales, la stase digestive... doit être pris en charge. Enfin, il est conseillé de surveiller et de prévenir toute entérotoxémie secondaire qui serait due à une modification de la flore digestive [210,247].

Par souci de clarté, les plantes sont présentées dans ce travail par famille, elles-mêmes classées par ordre alphabétique. Cependant, pour pouvoir retrouver rapidement une plante citée, des tableaux résumant l'ensemble des plantes présentées et renvoyant aux pages concernées ont été ajoutés en annexes 2 et 3. Ce travail a exclu les intoxications dues aux champignons macroscopiques et aux mycotoxines (aflatoxine,...).

FAMILLE DES ALSTROEMERIACEAE

Le lys des incas, *Alstroemeria ligtu* L.

Botanique

Le lys des incas, également nommé fleur d'Alstromère, est une plante originaire d'Amérique du Sud mais retrouvée de nos jours partout en Europe comme plante d'ornement [142,167].

Principes actifs toxiques

Les principes allergisants sont les tulipalines A (α -méthylène- γ -butyrolactone) et B (β -hydroxy- α -méthylène- γ -butyrolactone), dont les précurseurs dans le bulbe du lys des incas sont les tuliposides A et B respectivement [17,142]. Des réactions croisées entre ces deux molécules sont possibles. Des cobayes sensibilisés à la tulipaline A sont sensibles à la tulipaline B et inversement [17]. La tulipaline A est beaucoup plus allergénique que la B [56].

Une autre molécule serait toxique par ingestion chez le chat, mais reste non identifiée [119].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

La plante entière est toxique mais les plus fortes concentrations sont retrouvées dans les pétales des fleurs. Les teneurs en tuliposide A sont comprises entre 0,2 et 2,0% de la matière fraîche dans les tiges, les feuilles et les fleurs [119,211]. Les concentrations en tuliposide A dans les bulbes sont environ dix fois plus élevées que celles en tuliposide B. Le tuliposide A représente entre 0,023 et 0,04% de la matière fraîche du bulbe [142], et 0,82% de la matière sèche, alors que le B représente 0,08% de la matière sèche [17].

La plante est plus toxique en septembre qu'en août [142].

Dose toxique

La dose toxique n'est pas évaluée, mais des solutions contenant 1% de tulipaline A sont allergisantes pour des cobayes [211].

Tableau clinique

Le contact avec la plante provoque une dermatite de contact allergique chez les cobayes, traduite par de l'érythème et des signes d'irritation cutanée [142,211]. Cependant, cette toxicité cutanée n'a été observée qu'expérimentalement sur une zone sans poil et scarifiée au préalable. Il est probable que le cobaye n'exprime donc pas ces signes cliniques lorsque son pelage est intègre.

Chez le chat, l'ingestion de la plante provoque des signes digestifs non spécifiques suivis d'une insuffisance rénale aigüe [119].

Traitement et pronostic

Il n'y a pas de traitement spécifique mais un lavage à l'eau savonneuse est préconisé [211]. En cas d'ingestion de la plante, l'administration de charbon activé et une fluidothérapie sont recommandés [119].

FAMILLE DES AMARYLLIDACEAE

La jonquille des bois, *Narcissus pseudonarcissus* L.

Botanique

La jonquille des bois, ou narcisse jaune, est une plante herbacée pérenne à bulbe. Elle est très répandue en tant que plante décorative dans les jardins.

Les feuilles sont linéaires, dressées et mesurent de 20 à 40 cm de long. L'unique fleur est penchée, de 6 cm de long, de couleur jaune, orange ou blanc. Elle est composée de deux verticilles de trois tépales soudés et d'une couronne interne. Le bulbe est ovoïde et inodore [36,107,167].

Principes actifs toxiques

La plante renferme des alcaloïdes dont les majoritaires sont la lycorine, suivie de la galanthamine et de la narciclasine. D'autres alcaloïdes sont présents : homolycorine, haemanthamine, oduline ou encore masonine [37,107,268].

Des raphides d'oxalate de calcium sont aussi présents dans toutes les parties de la plante [107].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les feuilles, les tiges, les bulbes et les fleurs sont toxiques et la plante conserve sa toxicité après dessiccation [37,268].

Les alcaloïdes sont présents en forte concentration dans l'épiderme du bulbe [107], et les plantes du genre *Narcissus* contiennent entre 0,1 et 0,3% de lycorine (par rapport à la matière brute) [187].

Dose toxique

Elle n'est pas connue chez les animaux domestiques.

Phénomènes physiopathologiques

Les cobayes ne pouvant pas vomir, ils absorbent plus de molécules toxiques que les chiens ou les chats. Chez le chien, la biodisponibilité de la lycorine par voie orale est d'environ 40% [187], elle est inconnue chez le cobaye.

Ces alcaloïdes induisent une irritation de la muqueuse gastrique et intestinale. Les signes nerveux et cardiaques seraient dus principalement à l'action de la galanthamine qui inhibe de manière réversible l'acétylcholinestérase. Il en résulte une augmentation de la concentration dans la fente synaptique en acétylcholine qui explique notamment la bradycardie et l'hypotension observées [107,268].

La toxicité par contact est probablement due à l'irritation mécanique consécutive à la libération de raphides d'oxalate de calcium, qui permettent en outre une meilleure absorption des alcaloïdes. La masonine et l'homolycorine sont les alcaloïdes qui participent aux signes de dermatite. Une réaction allergique par hypersensibilité est possible mais reste rare [107,128,268].

Tableau clinique

Deux types de toxicité sont décrits : par ingestion et par contact.

Suite à l'ingestion de jonquille, de la mortalité est rapportée chez des cobayes [59]. Chez les chats, l'ingestion de jonquille provoque en 15 minutes des troubles digestifs avec de la nausée, de la salivation, des douleurs abdominales, des vomissements et de la diarrhée, mais les cobayes ne peuvent pas vomir et les molécules toxiques sont donc absorbées en plus grandes quantités. Les signes cliniques peuvent évoluer sur plusieurs jours. L'animal présente une hypothermie, de la léthargie, une hypotension, de la bradycardie et une déshydratation. L'intoxication chez les animaux de compagnie est plus sévère et plus longue que chez l'homme chez qui les signes sont majoritairement des troubles digestifs. Cette différence est mise sur le compte d'une plus grande quantité de matériel végétal ingéré et/ou d'une absorption plus rapide chez les animaux [268].

Lors de contact avec un bulbe ou une fleur de jonquille dont les tissus sont lésés (broyage, pétales coupés... libérant les sucs de la plante), des dermatites ont été décrites. Le cobaye y est sensible et présente expérimentalement des signes d'irritation cutanée avec éruption cutanée et érythème. Il est probable que l'intoxication par contact n'ait pas lieu spontanément chez le cobayes, les poils limitant le contact direct avec la peau [128,268].

Traitement et pronostic

Après rinçage de la cavité buccale à l'eau, le traitement est symptomatique avec une fluidothérapie, importante pour corriger les pertes hydriques et les troubles électrolytiques, et l'utilisation de charbon activé à la dose de 1 à 3 g/kg/j *per-os* [100,107].

FAMILLE DES ANACARDIACEAE

Les sumacs vénéneux et occidental, *Rhus radicans* L. et *Rhus diversilobum* Torr.

Botanique

Les sumacs vénéneux et occidental étaient anciennement placés dans le genre *Toxicodendron*. Ces plantes originaires d'Amérique du nord et d'Asie ne sont trouvées en Europe quasiment que dans des jardins botaniques. Les intoxications sont donc rares, ce qui n'est pas le cas aux Etats-Unis [107].

Un des moyens permettant d'identifier la plante, en plus des critères botaniques, consiste à étaler la sève de feuilles sur une feuille de papier blanche. Dans le cas de *Toxicodendron*, la coloration initialement jaune vire au noir à la suite d'une exposition à l'air [122,130].

La tige du sumac vénéneux possède en général des radicelles au dessus du sol. Les feuilles ovales à lancéolées sont regroupées par trois et mesurent de 5 à 15 cm de long.

La tige du sumac occidental est lisse avec des radicelles aériennes. Les feuilles ovales sont regroupées par 3 à 5, et sont plus petites que celles du sumac vénéneux. Elles mesurent entre 3 et 7 cm de long [122].

Dans les deux cas, les fruits sont blancs [107].

Principes actifs toxiques

Les urushiols présents dans ces deux sumacs provoquent des dermatites. Ce sont des oléorésines solubles dans l'huile, ou plus exactement des lipides phénoliques dérivés de catéchols [122,130,312]. D'autres composés dérivés des catéchols sont sensibilisants, dont le pentadécylcatéchol (aussi appelé hydrourushiol) [15,76,183].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Le sumac vénéneux, également nommé « herbe à puce » (*Rhus radicans* L.), contient 12% d'urushiols et le sumac occidental (*Rhus diversilobum* Torr.) 11,5% par rapport à la matière brute [312]. Ces composés phénoliques sont présents dans les sucs de la majorité des composants de la plante, dans les tiges, racines, feuilles et la peau des fruits. Le pollen et les

fleurs ne sont pas allergisants, contrairement à la fumée produite lors de la combustion de la plante [107,122,130,317].

Les feuilles d'automne sont enrichies en urushiols, mais en sont totalement dépourvues lorsqu'elles sont sèchent et tombent au sol. Les sucres de la plante conservent leur potentiel toxique à l'état sec. Après séchage, l'urushiol persiste plus longtemps sous un climat sec et moins longtemps sous un climat chaud et humide [122].

Doses toxiques

Une dose d'urushiols extraits des sumacs vénéneux et occidentale inférieure à 1 mg suffit à provoquer une réaction chez des cobayes sensibles. Une rupture du matériel végétal est nécessaire pour libérer la sève contenant l'urushiol [122,289].

Phénomènes physiopathologiques

L'urushiol est un catéchol responsable d'une allergie de contact de type hypersensibilité médiée par les lymphocytes T [130]. D'autres molécules entrent en jeu dans la réaction inflammatoire observée, tels que les cytokines libérées par les kératinocytes, ainsi que les prostaglandines et les leucotriènes libérés par les monocytes [122] (Figure 1). Les quinones dérivées de l'urushiol ou des autres agents allergènes de la plante se conjuguent avec des protéines qui deviennent alors réactives immunologiquement et interagissent avec des cellules présentatrices d'antigène, les lymphocytes T CD4 [15,122].

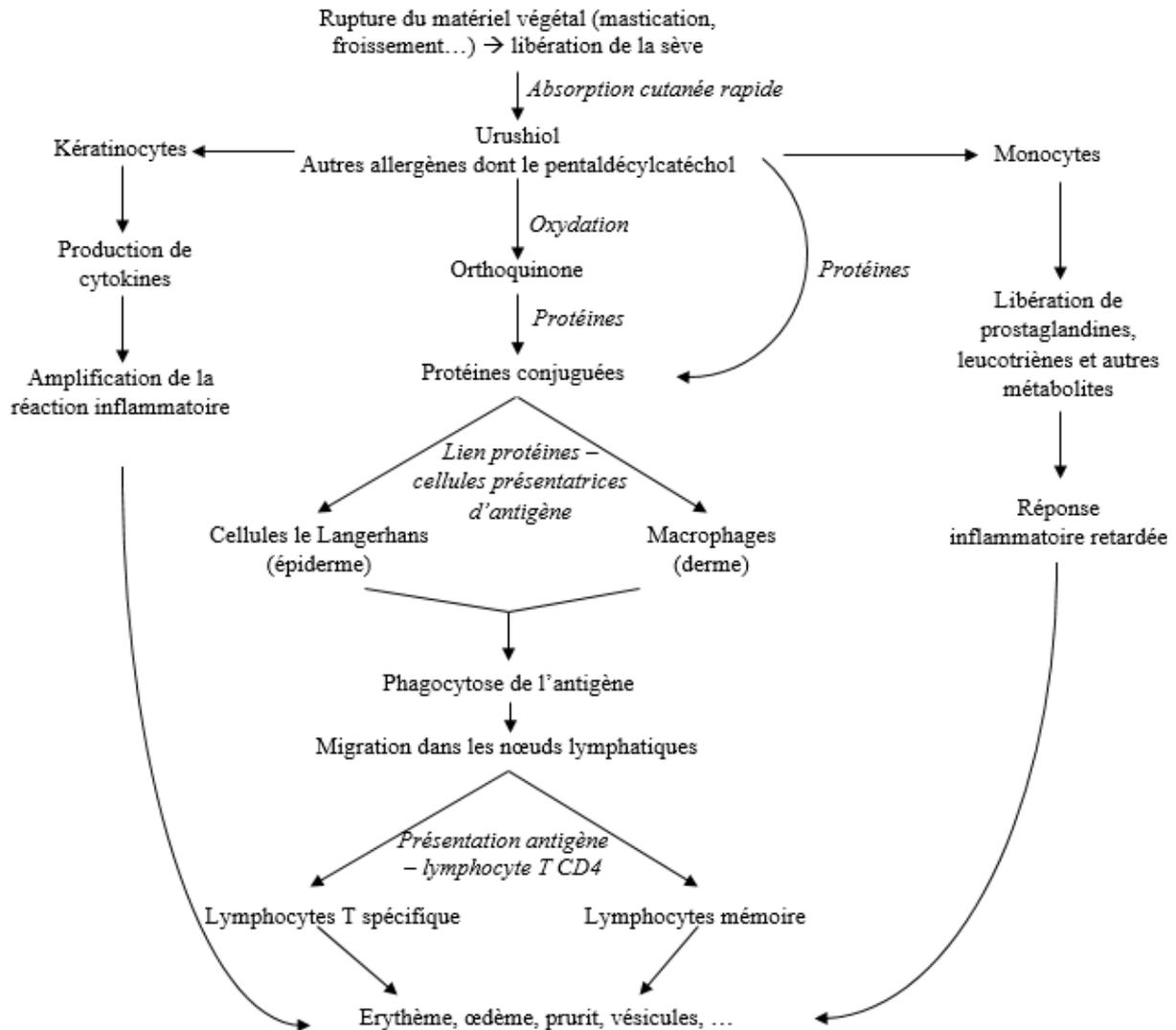


Figure 1. Réponse immunitaire à la suite de l'absorption cutanée des composés allergènes de la sève de sumac
Adapté de [15,76,122,183]

Tableau clinique

L'application locale d'urushiol est sensibilisante sur une peau dépilée. Les cobayes présentent en 24 heures une irritation locale au site d'application, avec érythème et prurit [289,312]. L'apparition d'un œdème, de vésicules, de suintement et de croûtes est possible [121,288]. En cas d'exposition prolongée, les cobayes présentent un assèchement de la peau associé à une desquamation [279].

Lésions histopathologiques

L'examen microscopique des sections atteintes de peau révèle un amincissement de l'épithélium, un œdème intra- et intercellulaire, ainsi qu'une dilatation vasculaire [121].

Traitement et pronostic

L'urushiol est un composé rapidement absorbé par la peau. C'est pourquoi un lavage à l'eau savonneuse est préconisé dans les minutes suivant le contact avec les sucs de la plante : 50% de la sève peut être enlevée si le lavage a lieu dans les 10 minutes suivant le contact, 25% dans les 15 minutes, et seulement 10% dans les 30 minutes. Au-delà de 30 minutes, tout a été absorbé. L'utilisation du savon est discutable parce qu'il favorise la diffusion initiale du composé lipidique par émulsification. Certains auteurs ont donc proposé d'utiliser de grandes quantités d'eau avant d'utiliser du savon [122,317]. En l'absence de nouvelle exposition, la cicatrisation cutanée est spontanée en une à deux semaines [107,130,312].

En cas de réaction plus importante, un traitement anti-inflammatoire systémique doit être mis en place, notamment avec des corticostéroïdes [130]. Une application locale de crème contenant des corticostéroïdes réduit le prurit et l'inflammation locale. Des crèmes contenant de la triamcinolone à 0,1% appliquées 2 à 3 fois par jour sont efficaces mais ne peuvent pas être utilisées sur la face ou en région génitale. Sur ces zones, de l'hydrocortisone à 0,2% peut être utilisée. Les crèmes contenant des antihistaminiques, des anesthésiques comme la benzocaïne ou des antibiotiques tels que la néomycine sulfate doivent être évitées, à cause d'une potentielle exacerbation des lésions existantes [122,192]. Contrairement aux croyances des américains natifs des régions des Appalaches, l'utilisation de primevère (*Impatiens biflora* Walter) pour les dermatites dues au sumac est inefficace, cette plante n'a qu'une activité antiprurigineuse [198].

***Mauria puberula* Tul. et *Lithraea molleoides* (Vell.) Engl.**

Botanique

Dénoté « pepeo tree » en anglais, *Mauria puberula* Tul. est un arbre qui pousse dans la cordillère des Andes du côté Venezuela [158].

Lithraea molleoides (Vell.) Engl., « aroeiras » en espagnol, est un arbre retrouvé en Amérique du Sud, plus particulièrement au Brésil, en Uruguay et en Argentine [157].

Principes actifs toxiques

Ces arbres contiennent des oléorésines responsables d'une toxicité par contact [158]. Ce sont des sécrétions naturelles, récoltées par incision de l'écorce d'un arbre dans le cas d'utilisation commerciale, constituées d'un mélange de résine et d'une essence naturelle de nature huileuse. Les oléorésines du pepeo tree et de l'aroeiras ont une structure similaire à celle des urushiols des sumacs, sans que leur potentiel allergisant soit aussi élevé [4].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les rares études réalisées mettent en évidence la présence d'oléorésines dans l'écorce [158]. Les autres parties de la plante n'ont pas été étudiées.

Dose toxique

La dose toxique n'est pas connue.

Tableau clinique

Lors d'un premier contact cutané avec des extraits d'écorce de *Mauria puberula* Tul., les cobayes présentent des signes de dermatite de contact irritative avec une lésion circulaire bien délimitée érythémateuse. A la suite d'un second contact une semaine après le premier, ces cobayes sensibilisés présentent une réaction de dermatite de contact allergique [158]. Ils présentent des réactions croisées légères avec le 3-*n*-pentaldécylcatéchol (oléorésine retrouvée dans le sumac, *Toxicodendron* spp.) [158].

Lithraea molleoides (Vell.) Engl. provoque aussi des signes de dermatite de contact irritative, qui sont similaires à ceux observés avec les autres plantes de la famille des Anacardiaceae [157]. Cependant, il est probable qu'en conditions non expérimentales, le pelage des cobayes les protège de l'action cutanée irritante de ces deux arbres.

Traitement et pronostic

Les molécules responsables de la toxicité par contact étant proche de l'urushiol des sumacs, le même traitement peut être envisagé (cf page 49).

FAMILLE DES APIACEAE

Ciguë aquatique, *Cicuta virosa* L.

Botanique

La ciguë aquatique, aussi nommée ciguë vireuse ou ciguë vénéneuse, est une plante herbacée annuelle que l'on retrouve dans des zones humides : le long des ruisseaux, des fossés, dans les sols marécageux... Elle est répandue en Europe du Nord et centrale et en Amérique du Nord, où elle est connue pour l'intoxication qu'elle provoque chez les bovins [167,169]. La tige est creuse et peut atteindre jusqu'à 1,5 m. La plante possède un rhizome caractérisé par la présence de plusieurs chambres et la présence d'un liquide jaune-orangé à la coupe. Les feuilles sont bi- ou tripennées selon les conditions d'habitat. Les fleurs sont blanches et organisées en ombelles, et les fruits sont ovoïdes [107].

Principe actif toxique

Le principe toxique est la cicutoxine, alcaloïde dérivé de la pipéridine et isomère de l'oenanthetoxine, alcaloïde de l'oenanthe safranée (*Oenanthe crocata* L.), à action convulsivante [169,174].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Toutes les parties de la plante fraîche sont toxiques, mais la cicutoxine est concentrée dans le rhizome, à des taux allant de 0,2 à 3,5% de la matière fraîche [169,174]. Les plus fortes concentrations sont retrouvées dans les parties souterraines de la plante en automne [37]. Le séchage ne détruit pas le principe toxique, mais sa teneur diminue dans les couches externes du rhizome [107,174].

Doses toxiques

La dose toxique n'est pas connue chez le cobaye et les expériences ont été réalisées dans cette espèce par injection sous-cutanée [169,175]. Des signes d'intoxication sont apparus pour des dilutions d'extrait de ciguë aquatique à la dilution de 7CH (dilutions Centésimales Hahnemaniennes) injectées en sous-cutané pendant trois semaines et de la mortalité a été

rapportée [175]. Certaines études ont rapporté une dose mortelle de cicutoxine par voie orale de 175, 50 et 110 mg/kg de PV chez le lapin, le chat et le chien, respectivement [169].

Phénomènes physiopathologiques

La cicutoxine est un antagoniste indirect des récepteurs GABA_A (acide γ -aminobutyrique) par analogie structurale avec la picrotoxine. Les canaux GABA_A sont des canaux ioniques qui permettent le passage d'ions chlorure dans les neurones. La fixation de la cicutoxine bloque l'entrée de ces ions dans les neurones et provoque leur hyperpolarisation, entraînant des convulsions [111] (Figure 2).

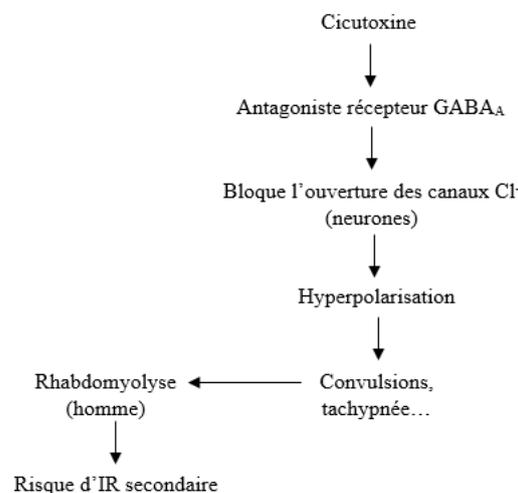


Figure 2. Mécanisme d'action de la cicutoxine

Adapté de [43,111]

Récepteur GABA_A : récepteur à l'acide γ -aminobutyrique couplé à un canal de chlore ;

IR : insuffisance rénale

Tableau clinique

Trois stades sont définis lors d'intoxication après ingestion chez la vache, le chien et le chat, et après injections sous-cutanées chez le cobaye, le chat et le lapin [37,169,175] :

- Un stade de prodrome qui dure au maximum 40 minutes, avec une faiblesse musculaire ;
- Un stade paroxystique avec ptyalisme sévère, tremblements, spasmes tonico-cloniques, mydriase, tachypnée et hyperthermie. Ce stade peut durer de 20 minutes à 8 heures ;
- Un stade final paralytique au cours duquel l'animal est totalement paralysé et ne répond plus aux *stimuli*. Ce stade dure quelques minutes et conduit le plus souvent à la mort par arrêt respiratoire.

Une rhabdomyolyse avec une augmentation de la créatinine kinase (CK), probablement consécutive aux convulsions répétées, et une insuffisance rénale aiguë secondaire à cette rhabdomyolyse ont aussi été rapportées chez l'homme [43,111].

Lors d'intoxication chronique à faibles doses, à savoir à la suite d'injections sous-cutanées à la dilution de 7CH réalisées pendant trois semaines, les cobayes ont présenté de l'apathie, une faiblesse musculaire, un amaigrissement et une perte de poils. De la mortalité a été rapportée [175].

Lésions histopathologiques

L'examen post-mortem a révélé une congestion veineuse prononcée du cerveau mais aucune lésion spécifique, chez le cobaye [86,169].

Traitement et pronostic

La mort survient en général en 30 minutes à 8 heures après l'ingestion chez les carnivores domestiques et elle suit toujours des épisodes de convulsions répétées. Ce délai n'est pas connu chez le cobaye. Aucun antidote n'est connu actuellement. En l'absence de signes nerveux, l'administration de charbon activé peut être envisagée et le pronostic est favorable si aucun signe clinique n'apparaît dans les 4 heures suivant l'ingestion. Si l'animal présente déjà des convulsions, une prise en charge par des barbituriques donnerait de meilleurs résultats qu'avec d'autres anticonvulsivants [111,119,169].

FAMILLE DES APOCYNACEAE

Le laurier jaune, *Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum.

Botanique

Le laurier jaune ou thévétia est une plante ornementale originaire des zones tropicales, mais utilisée en jardinerie pour réaliser des haies du fait de la densité de son feuillage. Il est adapté à des climats secs et peut donc faire partie des dernières plantes à survivre sur un pâturage [190]. Cet arbre peut atteindre 5 mètres de haut et il est ramifié à la base. Ses feuilles persistantes sont lancéolées, longues et étroites et les fleurs sont regroupées à l'extrémité des rameaux. Elles sont jaunes et en forme de corolle de 5 cm. Le fruit est ovoïde et atteint 5 cm de diamètre ; il est vert immature, jaune une fois mûr, puis noir en se desséchant [136].

Principes actifs toxiques

Le laurier jaune contient des hétérosides cardiotoniques (inotrope positif et chronotrope positif). Ces glycosides cardiaques sont la thévétine A, la thévétine B, la thévétoxine, la nériifoline, la péruviside et la ruvoside [190]. Des saponines sont retrouvées dans les feuilles, ainsi que des cristaux d'oxalate de calcium en macles [37,190].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les glycosides cardiaques sont présents dans l'ensemble de la plante y compris le nectar et les produits de combustion, mais les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans les graines (4,8% de la matière brute), suivies des feuilles (0,070%), des fruits (0,045%) et de la sève. Les concentrations en glycosides subissent des variations saisonnières, avec des taux plus élevés durant la floraison [16,107,185].

La mastication des feuilles fraîches permet la libération de saponines, agents qui provoquent une sensation de brûlure dans la cavité buccale. Les feuilles sont plus palatables lorsqu'elles sont mixées, broyées, ou traitées avec un herbicide, l'acide 2,4-dichlorophenoxyacétique [190].

Doses toxiques

La dose létale minimale de thévétine B chez le cobaye est de 3,5 mg/kg, et de thévétine A de 13,5 mg/kg [185]. La dose létale de nériifoline chez le cobaye est de 0,49 mg/kg [154].

Phénomènes physiopathologiques

Les thévétines A et B, aussi appelés cardénolides, ont une structure similaire à la digitoxine. Elles se lient à la sous-unité α des transporteurs Na^+/K^+ adénosine-tri-phosphatases (ATPases) ce qui inhibe leur activité. Il en résulte une augmentation de la concentration intracellulaire en sodium et secondairement des concentrations en calcium intracellulaire. Cette élévation du taux de calcium dans le myocarde est responsable de l'effet inotrope positif observé. L'augmentation intracellulaire en sodium et en calcium entraîne aussi une élévation du potentiel membranaire de la cellule myocardique et donc des dépolarisations cellulaires spontanées, elles-mêmes responsables d'une élévation du tonus vagal et d'une bradycardie. Lors d'intoxication sévère, une hyperkaliémie plasmatique peut être observée du fait de la réduction de l'activité de la pompe à potassium [16,111,190].

Les glycosides cardiaques suivent un cycle entéro-hépatique, donc leur demi-vie peut être longue [190].

Tableau clinique

Lors d'intoxication au laurier jaune, le cobaye présente des signes sévères d'irritation et des signes cardiovasculaires. A la suite de l'ingestion, une hypersalivation ainsi qu'un érythème buccal dus au contact avec la sève des feuilles mâchées peuvent être présents [190]. L'irritation gastro-intestinale est fréquente lors d'ingestion de laurier jaune. Elle est traduite par des nausées, de la diarrhée et des douleurs abdominales [111]. Une dépression du système nerveux central peut être observée et elle suit une bradycardie et une hypotension. Les intoxications les plus graves sont compliquées par une hyperkaliémie qui, associée aux troubles cardiovasculaires, engendre des défaillances organiques multiples pouvant conduire à la mort de l'animal [111].

Lésions histopathologiques

Le tableau nécropsique n'est pas décrit chez le cobaye.

Traitement et pronostic

Puisque ces glycosides suivent un cycle entéro-hépatique, l'utilisation de charbon activé est recommandée en plusieurs administrations pour interrompre ce cycle et favoriser leur élimination [16,111]. Chez l'homme, d'autres molécules ont été utilisées avec succès, comme la cholestyramine, une résine chélatrice des sels biliaires, ou des composés stéroïdes. La spironolactone et la pregnenolone-16 α -carbonitrile augmentent quant à elles l'excrétion biliaire et participent ainsi à diminuer la charge en cardénolides de l'organisme [190].

Un suivi par électrocardiogramme (ECG) en continu, des mesures de la pression artérielle et des ionogrammes sont préconisés afin de prendre en charge les troubles lorsqu'ils surviennent [16,111].

Des études chez le chien ont montré que l'utilisation de fortes doses d'anticorps monoclonaux Fab-antidigoxine (dsFab = digoxin-specific Fab fragments, fragments d'anticorps issus de moutons) à 60 mg/kg corrige les troubles cardiaques et l'hyperkaliémie [111]. Cependant, aucune étude n'a été réalisée chez le cobaye concernant l'utilisation de ces anticorps.

Le pronostic est réservé si l'animal présente des effets cardiotoxiques, et il est moins favorable au-delà de 4 heures post-ingestion [107,190].

Le laurier rose, *Nerium oleander* L.

Botanique

Originnaire des régions méditerranéennes et d'Asie, le laurier rose est un arbre à feuilles persistantes très répandu dans les jardins en tant que plante ornementale [111,174].

Cet arbuste peut atteindre 5 m et ses feuilles sont plus larges que celles du laurier jaune. Les fleurs sont aussi regroupées à l'extrémité d'un rameau et sont en forme de corolle, de couleur variant du blanc au rouge en passant par différents tons de rose/violet. Le fruit est une gousse cylindrique plus grosse, pouvant atteindre 12 cm, et renferme des graines noires pourvues de poils [136].

Principes actifs toxiques

La toxicité du laurier rose est due à plusieurs glycosides cardiaques similaires aux digitaliques par leur structure et leur mode d'action, dont le principal est l'oléandrine (aussi appelée oléandroside). D'autres de ces molécules sont les suivantes : le nérioside (ou nériine), la digitoxine, le nérianthoside ou encore le rosaginoside [111,119,174,190].

Les feuilles contiennent aussi des macles d'oxalate de calcium et des saponines [37,190].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Toute la plante est toxique, fraîche comme après séchage, ainsi que les produits de combustion et l'eau qui pourrait être contaminée par la plante. Les graines et les racines sont les parties qui contiennent les taux les plus élevés de glycosides cardiaques totaux, suivies des fruits et des feuilles. Cependant, les feuilles contiennent les concentrations les plus élevées en oléandrine, avec 1,5% du poids des feuilles. Les variétés de *Nerium oleander* L. avec les fleurs les plus foncées (vers le rouge) contiennent des taux plus élevés de glycosides cardiaques que les variétés à fleurs plus claires, et ce à tous les stades de croissance. Comme pour le laurier jaune, les concentrations en glycosides varient avec les saisons, les taux les plus élevés étant retrouvés lors de la floraison [16,37,111,119,136,190].

Si les feuilles fraîches sont peu appétentes du fait de leur amertume et de l'irritation locale qu'elles peuvent provoquer, les feuilles sèches ou ayant subi une gelée ont une palatabilité plus importante. Comme pour le laurier jaune, il a été observé une augmentation de l'appétence de

la plante lorsque celle-ci a été traitée par un herbicide [37,190]. Le cobaye semble être particulièrement friand de cette plante [179].

Doses toxiques

Plusieurs études chez les animaux ont estimé des doses létales ou toxiques par voie orale qui sont très basses. Chez le cobaye, la dose létale 50 dans les feuilles (DL₅₀) est de 500 mg/kg [179] à 540 mg/kg selon les études [55], soit 1 à 2 feuilles [179] (une feuille fraîche correspond à 1,2 g et une feuille sèche à 0,39 g [37]) ; cependant, une étude a trouvé un taux de mortalité de 75% dans les 3 heures suivant une intoxication expérimentale à la dose de 300 mg/kg [214]. Dans le cas d'intoxication chez le cobaye décrit en première partie, la dose de feuille de laurier rose ingérée et ayant conduit à des signes d'intoxication et à la mort de l'animal était de 35,7 mg/kg [243]. A titre d'exemple, la dose mortelle de feuilles sèches de laurier rose serait de 50 mg/kg chez les bovins, 30 mg/kg chez les ânes et 26 mg/kg chez les chevaux, respectivement [243].

Phénomènes physiopathologiques

Les molécules cardiotoniques contenues dans le laurier rose inhibent les pompes Na⁺/K⁺ ATPases, ce qui provoque une élévation des taux de sodium et de calcium dans les cellules cardiaques, responsable des troubles cardiovasculaires observés.

Tableau clinique

Les symptômes apparaissent en moyenne dans la demi-heure à 2 heures qui suivent l'ingestion, cependant d'après certaines études, en cas d'intoxication sévère (900 mg/kg de feuilles fraîches broyées et mises en solution [54,55]), les premiers signes peuvent apparaître en 5 minutes et la mort en moins d'une heure ; le délai de latence peut aussi s'étendre à 24-48 heures [55,174,179]. Les signes cliniques sont similaires à ceux observés lors d'intoxication au laurier jaune, à savoir [55,119,214] :

- Des troubles digestifs avec hypersalivation, douleur abdominale, irritation locale de la cavité buccale, nausées, anorexie ;
- Des troubles cardiovasculaires caractérisés par un effet inotrope positif et chronotrope négatif qui suit immédiatement l'ingestion, puis un effet inotrope négatif et chronotrope positif lorsque le délai post-ingestion augmente. Des arythmies et une hypotension sont aussi observées, tels que des arythmies sinusales, une bradycardie, des blocs atrio-

ventriculaires, ou encore une tachycardie ventriculaire évoluant en fibrillation ventriculaire ;

- Une dyspnée et de la cyanose ont été décrits ;
- Des troubles nerveux avec de l'abattement, de l'ataxie, des trémulations, une paralysie des membres et des convulsions conduisant au coma et à la mort ;
- Des troubles ioniques sanguins caractérisés par une hyperkaliémie, une hypocalcémie et une hypoglycémie ;
- Des troubles hématologiques caractérisés par une augmentation de la quantité d'érythrocytes, de leucocytes et de l'hémoglobine dans les heures suivant l'ingestion de la plante toxique [54].

Lésions histopathologiques

D'un point de vue nécropsique, des feuilles sont fréquemment retrouvées dans le tube digestif des animaux morts intoxiqués. Des lésions hémorragiques ou congestives sur les principaux organes peuvent être observées, ainsi que des lésions de gastro-entérite [37,174].

Traitement et pronostic

Le traitement reprend des éléments cités lors d'intoxication au laurier jaune [37,57,88,190] :

- Plusieurs administrations de charbon activé sont préconisées pour limiter le cycle entéro-hépatique ;
- Une fluidothérapie importante permet d'augmenter la diurèse et donc l'élimination rénale de l'oléandrine [243] ;
- L'administration de furosémide permet de réduire la kaliémie [243] ;
- Un suivi ECG est fortement préconisé ainsi que la réalisation d'ionogrammes permettant la correction des troubles ioniques et des arythmies cardiaques (atropine, lidocaïne,...).

L'utilisation de solutés contenant du calcium est contre-indiquée [37,174,179].

Dans tous les cas, le pronostic est sombre. La récupération, si elle a lieu, est lente et peu s'étendre sur 10 à 15 jours, avec une moyenne de 5 à 7 jours [179,243].

FAMILLE DES ARACEAE

La canne des muets, *Dieffenbachia picta* Schott.

Botanique

Egalement appelée dieffenbachia des fleuristes ou canne du silence, la canne des muets doit son nom aux effets qu'elle provoque chez l'homme, à savoir une tuméfaction des lèvres et de la langue, avec apparition de lésions bulleuses gênant l'élocution de la personne.

Originaire du Brésil, cette plante est aujourd'hui retrouvée comme plante ornementale d'intérieur. Ses feuilles sont oblongues, avec des nervures latérales, vertes et mouchetées de blanc [136,167].

Principes actifs toxiques

Le dieffenbachia contient des cristaux d'oxalate de calcium en raphides en grande quantité dans des cellules spécialisées présentes dans le mésophylle et une enzyme protéolytique [136,179,189,310].

La présence des cellules spécialisées, appelées idioblastes, serait l'élément permettant la toxicité de la plante. D'autres plantes telles que les impatientes (*Impatiens wallerana* Hook.f.) contiennent plus de raphides que le dieffenbachia mais pas d'idioblastes et n'ont pas cette action irritante [37,252].

Enfin, l'ensemble de la plante contient de l'acide oxalique [102].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Toute la plante est toxique y compris les fruits [67]. Les idioblastes sont situés dans le parenchyme végétal sans être liés aux autres cellules, ce qui les rend libres en cas de rupture du matériel végétal [252]. C'est pourquoi les liquides obtenus en coupant du matériel végétal sont les plus dangereux et les plus irritants, avec une teneur moyenne en cristaux d'oxalate de calcium de 0,10% [67]. Les liquides obtenus en broyant des tiges et des pétioles de feuilles sont plus toxiques que ceux obtenus par les feuilles, et les jeunes feuilles et jeunes tiges sont moins toxiques et irritantes que les anciennes [73,179,189].

Les raphides sont instables à la chaleur [189].

La teneur en acide oxalique de l'ensemble de la plante est de 0,21% de la matière fraîche [102].

Doses toxiques

L'intoxication n'est possible qu'après une lésion du tissu végétal, par exemple suite à la mastication. Un simple contact avec l'extérieur de la plante n'engendre pas de réaction [67]. Expérimentalement, la DL₅₀ chez le cobaye lors de l'ingestion de liquides obtenus en broyant du matériel végétal (feuilles, pétioles de feuilles ou tiges) est de 600 à 1 440 mg de matériel végétal par animal [179,189]. A de telles doses, le cochon d'Inde meurt en 24 à 48 heures [189]. La DL₅₀ des liquides issus du broyage de tige et injectés en intra-péritonéale est obtenue pour 1 g de tige par animal (pour un cobaye de 200 g de PV) [189].

Phénomènes physiopathologiques

Les sels d'oxalate de calcium sont très insolubles et sont regroupés sous forme de groupes d'aiguilles de grande taille, nommées raphides. Celles-ci mesurent de 150 à 300 μm de long et de 8 à 15 μm de large et sont contenues dans des cellules spécialisées fusiformes, les idioblastes. Ces dernières sont sous pression mécanique et leur paroi est amincie à chaque apex où se situe un pore. De ce fait, lorsqu'une pression est appliquée sur cette cellule, la rupture de la paroi au niveau des pores est facilitée. Ainsi, lors de la mastication de la plante, les idioblastes ont la capacité de projeter ces raphides par leur pores, qui provoquent l'irritation observée [105,136,188,310] (Figure 3).

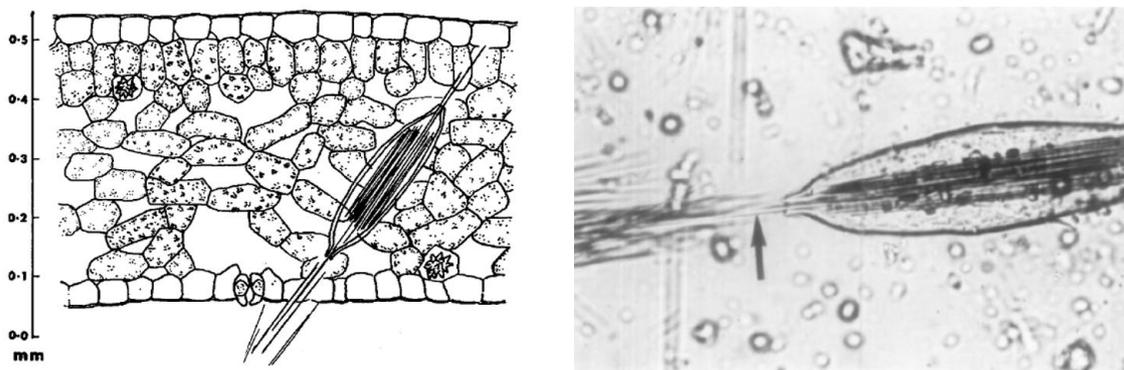


Figure 3. Libération des raphides d'oxalate de calcium

A gauche : Coupe schématique d'une feuille de *Dieffenbachia*. Source [73]

Les idioblastes sont localisés dans le mésophylle et renferment des raphides de 200 μm en moyenne. Ils ne sont pas liés aux autres cellules du parenchyme végétal et sont donc libres en cas de rupture du tissu végétal [252]

A droite : Libération de raphide d'oxalate de calcium par un des pores d'idioblaste. Source [188]

Les lésions tissulaires provoquées par la libération de raphides favorisent l'effet caustique de l'enzyme protéolytique libérée lors de la mastication de la plante [310] (Figure 4). Chez le rat, la libération d'histamine dans le sang a été mise en évidence à la suite d'un contact entre la langue et les jus issus de la plante. Il a été suggéré que l'histamine participe aux lésions inflammatoires observées lors d'intoxication au dieffenbachia [102].

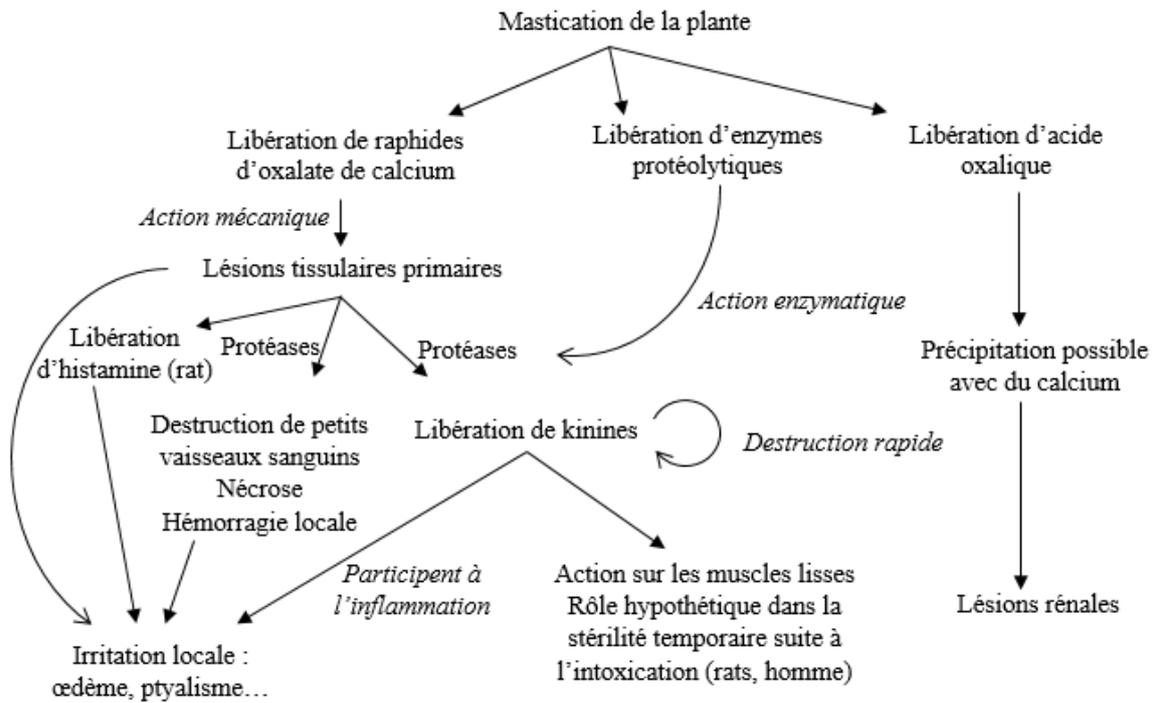


Figure 4. Mécanisme de toxicité de *Dieffenbachia picta* Schott.

Adapté de [67,102,310]

Tableau clinique

Le délai de latence est court, de moins d'une heure. Les signes cliniques évoluent en quelques jours en moyenne, mais peuvent s'étendre jusqu'à 8-15 jours [179,188].

Les cobayes présentent une irritation locale, caractérisée par un prurit labial, un œdème des lèvres et de la langue, un ptyalisme et une anorexie. Ces troubles s'accompagnent de douleur abdominale et d'une dyspnée. Des contractions musculaires sont observées. L'œdème peut s'étendre à l'œsophage, aggravant alors les troubles respiratoires et provoquant des troubles de la déglutition [100]. La mortalité est possible et survient souvent par asphyxie [189].

Chez les animaux qui survivent, des troubles rénaux peuvent aussi survenir, avec de l'hématurie, de l'albuminurie et la mise en place d'une insuffisance rénale dans les une à deux semaines suivant l'intoxication [179].

En cas de projection oculaire, l'animal peut présenter un œdème conjonctival pouvant évoluer en chémosis, une photophobie, un blépharospasme et un épiphora, les troubles pouvant évoluer en kératoconjonctivite. Les cristaux d'oxalate de calcium se fixent sur la cornée [67,179]. En cas de contact cutané, un érythème est possible, mais non décrit chez le cobaye [179].

Lésions histopathologiques

L'acide oxalique libéré lors de l'ingestion de la plante peut former des oxalates de calcium à action irritante qui précipitent dans les néphrons. Des lésions rénales peuvent donc apparaître [77,179].

Traitement et pronostic

Les signes cliniques persistent tant que les cristaux sont présents dans les tissus lésés [73]. Il est donc nécessaire d'effectuer un rinçage de la zone concernée à l'eau (cavité buccale, peau, œil) [179].

Il est conseillé d'administrer du lait, afin que le calcium précipite avec les cristaux d'oxalate solubles encore libres dans le tube digestif [37,179]. Pour les mêmes raisons, du carbonate de calcium peut être administré par voie orale afin de précipiter l'acide oxalique présent dans l'intestin [247].

Un pansement digestif est aussi conseillé pour limiter l'action irritante et les possibles diarrhées consécutives à l'intoxication [37,67].

L'utilisation d'anti-histaminiques réduit légèrement l'inflammation, mais elle est insuffisante pour la prise en charge de l'intoxication par cette plante [37,67].

Enfin un suivi des paramètres rénaux est préconisé ainsi qu'un traitement de l'insuffisance rénale aigue si celle-ci est installée [179].

Le pronostic est réservé chez les rongeurs [179].

FAMILLE DES ARALIACEAE

Le lierre grimpant commun, *Hedera helix* L.

Botanique

Egalement nommé herbe de St Jean, le lierre grimpant est une plante ligneuse retrouvée dans toute l'Europe [107,167]. Elle peut mesurer 30 m et s'accroche aux murs ou à d'autres plantes par des racines-crampons. Les feuilles persistantes sont alternes et luisantes, divisées en 3 à 5 lobes triangulaires de 10 cm de long sur les rameaux stériles. Celles sur les rameaux fertiles sont entières, ovales et un peu plus petites, de 6 à 8 cm de long. Sous les fleurs, les feuilles sont ovales et plus petites, de 8 cm de long. Les fleurs de couleur jaune-vert forment des inflorescences en ombelles. Les fruits sont des baies vertes qui deviennent de couleur bleu-noir à maturité, cerclées sur le sommet et elles renferment 3 à 5 graines [37].

Le lierre est connu pour avoir une toxicité cutanée chez l'homme, le contact avec la plante provoquant une dermatite de contact. Cette toxicité a donné lieu à plusieurs études chez le cobaye. Une toxicité digestive après ingestion est aussi décrite.

Principe actif toxique

Des saponines triterpéniques telle que l'hédéragénine, des triterpénoïdes et des polyynes sont responsables de la toxicité du lierre grimpant et, plus précisément, deux polyynes qui sont retrouvés dans la plante tout au long de l'année : le falcarinol et le didéhydrofalcarinol. Ce sont des sensibilisants polyacétyléniques très irritants et, le falcarinol, retrouvé en plus grande quantité, est le plus sensibilisant. Le falcarinone, produit d'oxydation du falcarinol, n'a aucune action sensibilisante [38,107,141]. Des études en Californie ont établi les concentrations en falcarinol dans la plante exprimées par rapport à la matière sèche, à savoir de 0,08% à 0,27% dans la sève des feuilles, pétiole compris, avec une moyenne de 0,19%. Ces concentrations sont variables en fonction du climat et du sol. Le ratio falcarinol : didéhydrofalcarinol varie dans l'année de 2/1 à 10/1 [113,141].

Des études microscopiques ont révélé la présence de cristaux d'oxalate de calcium sous forme de macles dans les tiges et dans les feuilles de lierre qui pourraient participer au caractère irritant de la plante [186].

Les fruits contiennent des saponosides tel que l'hédéragénine, mais aussi du falcarinol [37,119]. Leur ingestion provoque des troubles digestifs et des troubles nerveux et cardiorespiratoires ont été décrits chez l'homme [37].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les principes actifs sensibilisants sont retrouvés dans l'ensemble de la plante tout au long de l'année, mais les feuilles et les baies sont les plus toxiques. Le potentiel irritant serait plus important au printemps et en hiver par rapport à la fin d'été [38,141,166].

La plante séchée conserve sa toxicité digestive [8].

Doses toxiques

L'effet sensibilisant des principes actifs a été observé chez des cobayes à de faibles concentrations : l'application d'une solution contenant des concentrations en extraits de feuilles de lierre inférieures à 1% suffit à provoquer une réaction cutanée [141].

En ce qui concerne la toxicité lors d'ingestion, la DL₅₀ orale d'extraits de feuilles de lierre est supérieure à 3 g/kg de poids vif chez la souris. La dose toxique concernant les graines est inconnue, mais des signes d'intoxication apparaissent chez l'homme dès l'ingestion de trois baies pour un enfant et d'une dizaine pour l'adulte [166]. La consommation du fruit est cependant rare du fait de la dureté de la baie et de son amertume [37].

Phénomènes physiopathologiques

Concernant la toxicité cutanée, suite à une exposition sensibilisante l'animal pourra présenter une réaction allergique par hypersensibilité de type IV [8].

Le potentiel allergique du falcarinol et du didéhydrofalcarinol est probablement associé à leur hydrophobicité et leur capacité à former des carbocations stables par déshydratation. Ils se lient alors avec des agents alkylants très réactifs pour former des complexes antigéniques [235].

Tableau clinique

Le signe clinique majeur chez le cobaye à la suite d'une application cutanée d'extrait de feuilles sur une zone dépourvue de poils est de l'érythème. Des vésicules et des érosions cutanées peuvent aussi être observées, témoins d'une dermatite de contact irritative [37,113]. Un second contact onze jours après le premier induit une réaction cutanée similaire mais plus prononcée chez les cobayes sensibilisés [141].

Bien que très peu étudiée, l'ingestion de feuilles induit un tableau clinique de gastroentérite avec ptyalisme, douleur abdominale et diarrhée chez la chèvre [231,258].

Lésions histopathologiques

Les lésions digestives concernent principalement le gros intestin. Les saponines perturbent les membranes cellulaires au niveau de la muqueuse digestive [231,318].

Traitement et pronostic

En ce qui concerne la réaction cutanée, une corticothérapie locale peut éventuellement être envisagée suite à une décontamination locale à l'eau. Des expositions ultérieures pourront éventuellement conduire à une réponse allergique [141,166].

En cas d'ingestion, le traitement est uniquement symptomatique avec administration de charbon activé puis de kaolin, et éventuellement perfusion en fonction des pertes digestives. Un suivi hépatique et rénal peut être envisagé pour surveiller l'apparition de troubles secondaires [119,231]. L'évolution est le plus souvent favorable bien qu'elle puisse prendre du temps [166]. Des cas mortels suite à une ingestion ont été rapportés chez des bovins et des chiens, d'après le CNITV [117].

FAMILLE DES ASTERACEAE

Le séneçon de Jacob, *Senecio jacobaea* L.

Botanique

Le séneçon de Jacob, séneçon jacobée, jacobée ou herbe de Saint Jacques, est une plante herbacée biannuelle ou pérenne de répartition mondiale. Cette plante se trouve dans les fossés, les prairies ou encore les friches. Les premières feuilles sont basales en forme de rosette. Les suivantes sont oblongues, crénelées et glabres. La tige se ramifie en son extrémité où se trouvent les fleurs groupées en capitules de 12 à 25 mm de diamètre, organisées en corymbe. Les fruits sont des akènes plumeux de 2 mm de long et de 0,6 mm de diamètre [37,139].

Principes actifs toxiques

Le séneçon de Jacob contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques : la sénécionine, la jacobine, la sénéciphylline, la jaczine, la jacoline, la jaconine, l'érucifoline, l'acétylérucifoline, la sénécivernine, la rétrorsine et l'intégerrimine [37,202,290,308]. Les deux premiers alcaloïdes sont les plus étudiés et sont aussi génotoxiques et tumorigènes [109]. Comme pour les plantes du genre *Crotalaria*, les alcaloïdes pyrrolizidiniques ne sont toxiques qu'après métabolisation hépatique en dérivés pyrroliques [47]. Les oxydes d'amine de sénécionine (ou sénécionine N-oxyde), produits dans les racines, sont les précurseurs de l'ensemble des alcaloïdes pyrrolizidiniques de cette plante [202].

La jacobine participe fortement à la toxicité de la plante, alors qu'il semblerait que les cobayes soient plus résistants à la sénécionine [290].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

L'ensemble de la plante est toxique, y compris les fleurs, même après séchage [202,290].

Il existe trois chémotypes de détermination génétique. Le premier est le type « Jacobine » sans érucifoline et dont les principaux alcaloïdes pyrrolizidiniques sont la jacobine et la jaczine. Le deuxième est le type « Erucifoline » dont les principaux alcaloïdes pyrrolizidiniques sont l'érucifoline et l'acétylérucifoline et qui ne contient pas de jacobine. Enfin, le plant peut présenter un chémotype mixte, contenant autant de jacobine que d'érucifoline. Quel que soit le

chénotype, la concentration des autres alcaloïdes pyrrolizidiniques (rétrorsine, intégerrimine...) ne diffère pas [202].

Les concentrations en alcaloïdes pyrrolizidiniques totaux varient entre 0,04 et 1,43% de la matière sèche et elles sont plus élevées dans les chénotypes « Jacobine » [202,308]. Les concentrations sont élevées dans les jeunes feuilles et diminuent au cours de leur développement [70].

Doses toxiques

La toxicité aiguë à la sénécionine n'est pas décrite chez le cochon d'Inde. Contrairement aux autres rongeurs et lagomorphes de laboratoire, il semblerait que cet animal soit résistant aux effets hépatotoxiques de la molécule en aigu, du fait notamment d'un métabolisme plus rapide via la voie de la N-hydroxylation (détails ci-dessous) [212].

La DL₁₀₀ (dose létale chronique) par voie orale de cette plante chez le cobaye est élevée. D'après Swick *et al.* (1982), elle est de 1,264 g/kg de PV, soit 526% du PV, avec un délai de survie moyen de 279 jours [290]. Elle serait de 119% du PV d'après Cheeke et Pierson-Goeger (1983), avec un délai de survie moyen de 117 jours [47].

La jacobine est toxique par voie intrapéritonéale à la dose de 100 mg/kg de PV et conduit à la mort des animaux en quelques jours à peine [47,290].

Comme lors d'ingestion de plantes du genre *Crotalaria*, les rats sont beaucoup plus sensibles que les cobayes à l'intoxication au séneçon de Jacob, avec une DL₁₀₀ de 58% du PV et un temps de survie moyen de 50 jours. Les cobayes peuvent donc consommer de grandes quantités de séneçon de Jacob mais ils ne sont pas totalement résistants à l'intoxication aux alcaloïdes pyrrolizidiniques, tout comme pour les *Crotalaria* [290].

Phénomènes physiopathologiques

Comme pour la monocrotaline, la sénécionine possède deux voies de détoxification immédiates, à savoir l'hydrolyse et la N-oxydation (Figure 5). La conjugaison avec le glutathion des dérivés pyrroliques formés par déhydrogénation permet aussi une élimination par voies urinaire et biliaire [51,109]. Une autre voie de détoxification serait présente chez le cobaye, la N-hydroxylation, et serait plus développée que chez les autres rongeurs et lagomorphes de laboratoire. Ceci participerait à conférer au cochon d'Inde une plus grande résistance aux intoxications aiguës à la sénécionine [212].

Deux voies d'activation existent. D'une part, la déhydrogénation de la sénécionine conduit à la formation de déhydrosénécionine (ester pyrrolique) et, d'autre part, la peroxydation des lipides dans le foie induite par la sénécionine engendre la formation du *trans*-4-hydroxy-2-haxenal, composé hépatotoxique pouvant devenir un adduit de l'ADN et étant un oxydant puissant. La déhydrosénécionine est principalement issue de la catalyse par le cytochrome P450 CYP2B chez le cobaye, puisque la CYP3A est peu active dans cette espèce. Elle peut agir directement sur le foie, former des adduits de l'ADN et de l'ARN, ou former, par hydratation, du DHP (6,7-dihydro-7-hydroxy-1-hydroxyméthyl-5H-pyrrolizine), lui-même toxique [51,109]. Enfin, la formation d'adduits de l'ADN ou de l'ARN à partir de la déhydrosénécionine ou du *trans*-4-hydroxy-2-haxenal confère à ces molécules un potentiel cancérigène [109].

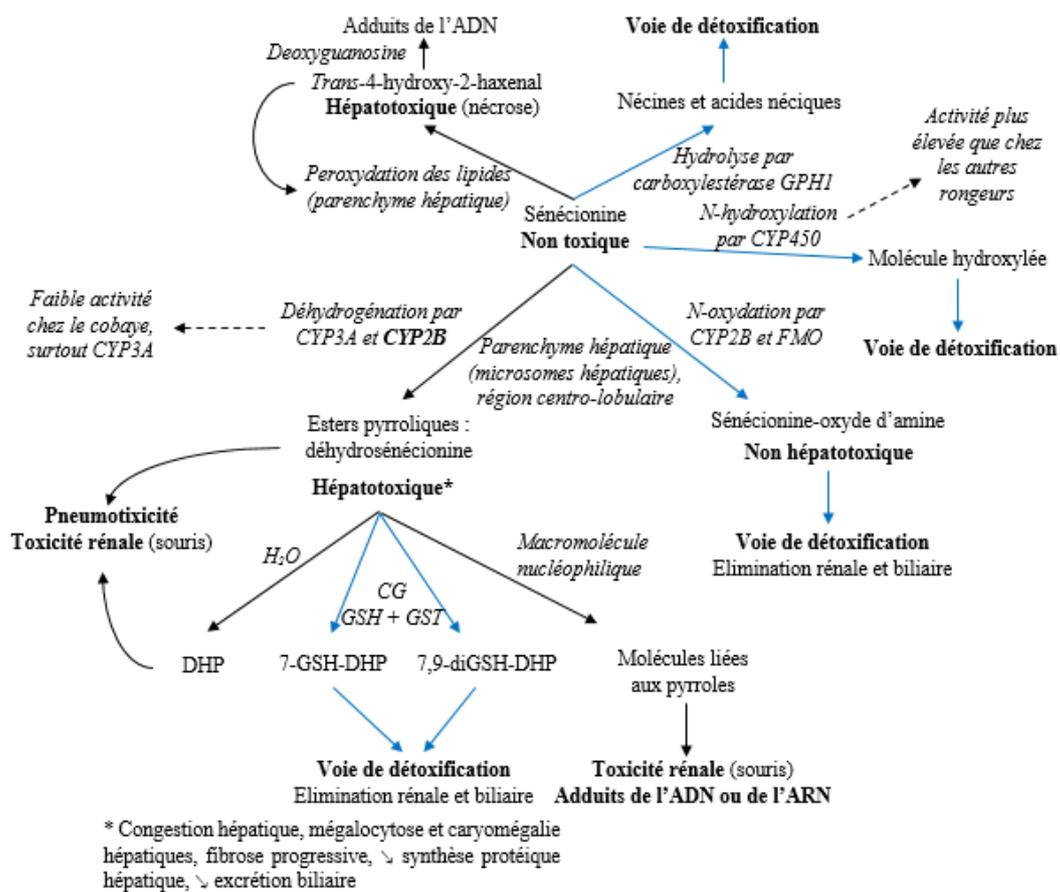


Figure 5. Métabolisme de la sénécionine et toxicité chez le cobaye

Adapté de [51,109,212,256,294,322]

Flèches bleues : voies de détoxification

FMO : flavine-monooxygénase ; CG : conjugaison au glutathion ; GST : glutathion-S-transférase ; GSH : glutathion réduit ; CYP450 : cytochrome P450 ; CYP3A et CYP2B : isoenzymes des CYP450 ; DHP : 6,7-dihydro-7-hydroxy-1-hydroxyméthyl-5H-pyrrolizine ; 7-GSH-DHP et 7,9-diGSH-DHP : composés conjugués au glutathion, 7-glutathionyl-6,7-dihydro-1-hydroxyméthyl-5H-pyrrolizine et 7,9-diglutathionyl-6,7-dihydro-1-hydroxyméthyl-5H-pyrrolizine respectivement

Concernant le métabolisme des autres alcaloïdes pyrrolizidiniques, la sénéciphylline peut être aussi détoxifiée par la voie d'hydrolyse via la carboxylestérase GPH1. L'élimination de cette molécule et de la jacobine est aussi permise par la formation de 7-GSH-DHP par conjugaison au glutathion, comme pour la sénécionine.

La jacobine participe fortement à la toxicité de la plante. En effet, dans le métabolisme de la jacobine, l'hydrolyse par la carboxylestérase est plus lente que dans le métabolisme de la sénécionine. Ceci contribuerait à la plus forte sensibilité du cochon d'Inde à cet alcaloïde pyrrolizidinique par rapport à la sénécionine [109].

Chez les rats, il a été montré une chute de 40 à 50% de la concentration en vitamine A dans le foie et le plasma. Celle-ci peut être due à deux mécanismes. Le premier serait la diminution de l'excrétion biliaire et donc de l'absorption de la vitamine A, le second la diminution de la synthèse protéique hépatique, en particulier de la protéine de transport du rétinol.

Des études *in vitro* ont montré une hémolyse sur des érythrocytes de rats nourris avec des alcaloïdes pyrrolizidiniques et les auteurs ont suggéré un déficit en vitamine E qui pourrait être lui aussi consécutif à la diminution de l'excrétion biliaire [46].

Tableau clinique

Lors de toxicité chronique, le cobaye présente principalement une perte de poids et une diminution de la prise alimentaire, des lésions hépatiques décrites ci-dessous, et l'intoxication peut conduire à la mort en une centaine de jours [47,290].

Lésions histopathologiques

L'histopathologie révèle des lésions hépatiques avec une mégalocytose diffuse, une vacuolisation cytoplasmique et nucléaire, des corps d'inclusion nucléaires, des dépôts d'hémosidérine, une hyperplasie des canaux biliaires et une fibrose périportale. Des lésions nécrotiques sont visibles en région centrolobulaire. Les reins présentent un comblement de la lumière des tubules par des dépôts hyalins ou protéiques [47,290].

Traitement et pronostic

L'administration orale de 1% de cystéine dans la ration chez le rat aurait un effet protecteur contre la toxicité du séneçon de Jacob. Chez le cobaye, l'effet de cet acide aminé est beaucoup moins marqué mais la DL₁₀₀ et le temps de survie ont été légèrement augmentés [290].

La cystéine agirait comme précurseur du glutathion, ce qui augmenterait la synthèse hépatique du glutathion réduit (GSH) et donc la conjugaison des alcaloïdes pyrrolizidiniques au glutathion réduit. Une autre hypothèse serait que le groupe sulfhydrile (-SH) de la cystéine réagit avec les métabolites pyrroliques électrophiles qui ne peuvent alors plus se lier à d'autres composants cellulaires [46,290].

FAMILLE DES CONVULVACEAE

Ipomée fistuleuse, *Ipomoea carnea* Jacq.

Botanique

L'ipomée fistuleuse est un arbuste au feuillage dense originaire d'Amérique tropicale. Elle est également retrouvée en Asie du Sud et dans quelques pays africains [69,167,313]. Bien connue chez les ovins et les caprins, l'intoxication par l'ipomée fistuleuse a lieu principalement en période sèche, car elle est l'une des rares plantes à rester verte.

Cette plante pérenne peut atteindre 2 m de haut et les fleurs rose magenta sont de forme tubulaire [68]. Cet arbuste fleurit toute l'année, ce qui en fait une plante ornementale de jardin appréciée. Sa densité de feuillage et sa capacité de propagation en font aussi une plante appréciée pour les haies, que ce soit pour couper le vent ou pour délimiter des parcelles [96,313].

Principe actif toxique

L'ipomée fistuleuse contient le même alcaloïde polyhydroxylé toxique que les *Swainsona*, la swainsonine. Cette molécule inhibe les glycosidases et mannosidases impliquées dans le métabolisme des glycoprotéines [37], à savoir l' α -mannosidase lysosomale et la mannosidase II de l'appareil de Golgi [52,74]. La swainsonine inhibe aussi d'autres hydrolases acides [74]. Comme pour *Swainsona*, la swainsonine est synthétisée à partir d'un endosymbiote fongique de la plante, *Chaetothyriales* sp. [62]. L'endosymbiose est une relation entre un hôte et un symbiote qui effectue tout ou partie de son cycle de vie à l'intérieur de l'hôte. Cette relation peut être néfaste pour l'hôte (relation parasitique), à bénéfice mutuel (mutualiste), ou bénéfique pour l'organisme symbiote et non néfaste pour l'hôte (commensale). Dans le cas présent, l'endosymbiote est un champignon, l'hôte la plante, et la relation est mutualiste [314].

Cette plante contient aussi des calystegines : B1, B2, C1, et quelques traces des calystegines A3 et B3 [52]. Ces molécules sont directement issues d'une synthèse endogène par la plante [62].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Tout comme pour *Swainsona*, l'ingestion d'*Ipomoea carnea* Jacq. par des cobayes peut conduire à de la mortalité et à une expression clinique, quel que soit le stade végétatif de la plante et le mois de l'année, que ce soit sous forme fraîche ou sèche [64,150]. La swainsonine et les calystégines B₁ et B₂ sont jusqu'à dix fois plus concentrées dans les graines par rapport aux feuilles et aux fleurs, atteignant respectivement 0,033% de la matière brute dans les graines, 0,005% dans les feuilles et 0,021% dans les fleurs [137]. Dans les zones du Brésil fortement exposées aux pluies en hiver, la concentration en swainsonine est plus élevée dans la plante lors de la période de pluie et dans les mois suivant immédiatement cette période. Dans les zones où les variations de pluviométrie sont moins importantes, les concentrations de cet alcaloïde sont similaires tout au long de l'année, avec une moyenne de 0,06% de la matière sèche. A l'inverse, les concentrations en calystégines sont peu variables au cours de l'année, quelle que soit la pluviométrie, avec une moyenne de 0,04% de la matière sèche sur l'année [64].

Doses toxiques

Les signes cliniques apparaissent si la quantité de swainsonine dans la plante ingérée est supérieure à 0,001% de la matière sèche. Les concentrations retrouvées dans la plante au Brésil, que ce soit les feuilles, les fleurs ou les graines, excèdent cette limite [137]. Des signes d'intoxication ont été décrits chez des cobayes ayant ingéré 5 mg/kg PV/j de swainsonine et 13,24 mg/kg PV/j de calystégines après 7 jours d'ingestion [52].

Phénomènes physiopathologiques

La swainsonine inhibe l' α -mannosidase et la mannosidase II de l'appareil de Golgi, et les calystégines inhibent quant à elles l' α -galactosidase lysosomale et la β -glycosidase lysosomale. Des auteurs suggèrent que les calystégines potentialisent les effets toxiques de la swainsonine [52,53]. Des oligosaccharides dérivés du mannose et non entièrement dégradés s'accumulent donc dans les lysosomes cytoplasmiques, comme décrit avec *Swainsona galegifolia* (Andrews) R.Br. (page 85).

Tableau clinique

L'ingestion prolongée de la plante provoque chez le cobaye un tableau clinique similaire à celui de l' α -mannosidase génétique chez l'homme, et à celui induit par l'ingestion de *Swainsona galegifolia* (Andrews) R.Br. Les signes cliniques sont dominés par des troubles neurologiques et comportementaux, avec une ataxie, une parésie des membres postérieurs, un décubitus

fréquent, une diminution de la mobilité, une position anormale et une léthargie. De l'hirsutisme, de l'amaigrissement, des troubles de la reproduction, gastro-intestinaux et immunitaires ont aussi été rapportés [52,53].

Tout comme chez les caprins et les ovins, une addiction à la plante a été observée, dès la deuxième semaine d'exposition à la plante : en effet, au bout de deux semaines d'exposition quotidienne à la plante sèche mélangée à la ration, les cobayes vocalisent jusqu'à obtenir cette plante. A la fin de la troisième semaine, ils refusent même de manger autre chose. Cette addiction aux feuilles d'*Ipomoea* pourrait être attribuée à la présence de dérivés de l'acide lysergique contenus dans cette plante [53].

D'un point de vue hématologique et biochimique, il semblerait que l'altération de l'activité mannosidase II conduirait à une dysérythropoïèse. Une diminution du nombre d'érythrocytes, de leur concentration en hémoglobine et de l'hématocrite a été rapportée chez le cobaye dès 20 jours d'ingestion de feuilles séchées d'*Ipomoea carnea* Jacq. L'anémie normocytaire hypochrome rapportée est transitoire et ne persiste que durant l'exposition à la plante toxique [115].

Une augmentation des ASAT (aspartate aminotransaminase) a été rapportée et serait due aux lésions membranaires des hépatocytes consécutives à la vacuolisation de ces cellules [115].

Toujours chez le cobaye, des mesures de neurotransmetteurs ont montré qu'après 65 jours d'ingestion quotidienne de la plante avec 1,25 mg/j de swainsonine, les concentrations sanguines en sérotonine diminuent et celles en noradrénaline augmentent, alors que les concentrations urinaires de dopamine diminuent [53].

Lésions histopathologiques

Le tableau nécropsique est dominé par une pâleur des muqueuses, une atrophie musculaire et une faible quantité de tissus graisseux au bout de 65 jours d'ingestion quotidienne de la plante [53]. Les lésions microscopiques sont les mêmes que celles décrites pour *Swainsona* (page 85). Elles apparaissent après 7 à 10 jours d'ingestion de la plante [52,53].

Traitement et pronostic

Comme pour les intoxications avec *Swainsona*, les lésions et les signes cliniques disparaissent rapidement après arrêt de l'exposition à la plante [74]. Chez le cobaye, une augmentation de la quantité d'érythrocytes est observée en trois jours suite à une exposition à des conditions hypoxiques [324]. La rapidité de récupération sera donc fonction de la sévérité de l'anémie.

FAMILLE DES DENNSTAEDTIACEAE

La fougère aigle, *Pteridium aquilinum* Kuhn.

Botanique

De la famille des Dennstaedtiaceae [37,167], la fougère aigle a une répartition mondiale. Retrouvée dans les bois ou les bords de chemins, elle a de grandes frondes très découpées allant jusqu'à plus de 2 m, issues d'un rhizome. Les folioles portent sur leur face inférieure une ligne brune de sporanges [174].

Principes actifs toxiques

La fougère aigle contient plusieurs types d'agents toxiques :

- Deux groupes de composés anti-thiamine [307] :
 - o De la thiaminase I, enzyme qui clive la vitamine B₁ en deux parties, pyrimidique et thiazolique ; cette enzyme est thermosensible [37,94,174] ;
 - o Des composés thermostables à activité anti-thiamine : acide caféique, astragaline et isoquercétine ;
- Des agents clastogènes, mutagènes et carcinogènes, dont l'aquilide A (aussi nommé le ptaquiloside), un hétéroside norsesquiterpénique [37,282]) qui a un tropisme particulier pour la vessie et est responsable des lésions hémorragiques observées chez le cobaye [36] ;
- Des composés avec une structure similaire à celle du ptaquiloside, à savoir l'isoptaquiloside et le caudatoside [307] ;
- Des β -glucosidases [307] ;
- Des glycosides cyanogènes, le principal composant étant la prunaside [307] ;
- Des glycosides avec les braxines A1 et A2 [97].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Le ptaquiloside est retrouvé dans les frondes et dans les rhizomes à des teneurs allant en moyenne de 0,02 à 0,16%, avec de rares teneurs maximales à 1% [37]. D'autres études, menées en Australie, révèlent de plus faibles teneurs en ptaquiloside dans la matière sèche, allant de 0 à 12,945 $\mu\text{g/g}$ [307]. Le rhizome, les racines et les spores ne contiennent pratiquement pas de

ptaquiloside (voire pas du tout pour les spores), et dans le reste de la plante les concentrations diminuent au cours de la croissance de la plante. Bien qu'elles ne contiennent presque pas de ptaquiloside, les spores auraient des propriétés carcinogéniques, conséquence de la présence d'autres composés carcinogéniques, et pourraient donc être néfastes pour les animaux [307].

Les plantes qui croissent au début du printemps ont des teneurs en ptaquiloside plus élevées que celles qui émergent plus tardivement [282].

Des études ont montré que le ptaquiloside est retrouvé dans le sol où croissent les fougères aigles. Il a alors été suggéré qu'une contamination avec de l'eau de boisson contaminée avec de la fougère serait possible [307].

La teneur en prunaside dans les tissus frais est de 10,4 à 61,3 mg/g. Les jeunes feuilles en contiennent plus que les vieilles [307].

La braxine A1 se trouve dans le rhizome à des teneurs allant de 300 à 600 mg/kg de matière sèche [97].

L'activité de la thiaminase est très élevée dans les rhizomes [307], et sa concentration est élevée dans le rhizome et les jeunes bourgeons. Sa concentration est par contre faible dans les frondes et les autres parties aériennes de la plante [94].

Doses toxiques

Dans les études réalisées chez des cobayes, l'administration dans l'aliment de poudre de feuilles à hauteur de 30% a conduit à une intoxication avec des signes cliniques apparaissant dans les cinq premiers jours [300].

D'autres études ont mis en évidence l'apparition de signes d'intoxication aiguë chez des cobayes suite à l'ingestion de doses de poudre sèche de fougère de 50 à 100 g/kg de PV pour les frondes et 400 g/kg de PV pour les rhizomes respectivement [262,263].

Phénomènes physiopathologiques

Sur le plan physiopathologique, le ptaquiloside provoque une destruction de la moelle osseuse. L'effet cancérigène du ptaquiloside est lié à l'hydrolyse de la molécule pour former des adduits de l'ADN (Figure 6). La dinéone, produit intermédiaire instable mais non toxique, est notamment éliminée par voie rénale. Cette molécule peut former, en milieu acide et suite à une hydratation, un composé non mutagène, la ptérosine B. Par contre, cette molécule est

carcinogène lorsqu'elle est activée à pH alcalin, notamment dans la vessie par la β -glucuronidase. Ce milieu alcalin, nécessaire à la formation de la forme cancérigène, est considéré comme étant la raison de la localisation des tumeurs chez les herbivores, à savoir dans la vessie et dans les portions terminales de l'intestin majoritairement [37,282,300].

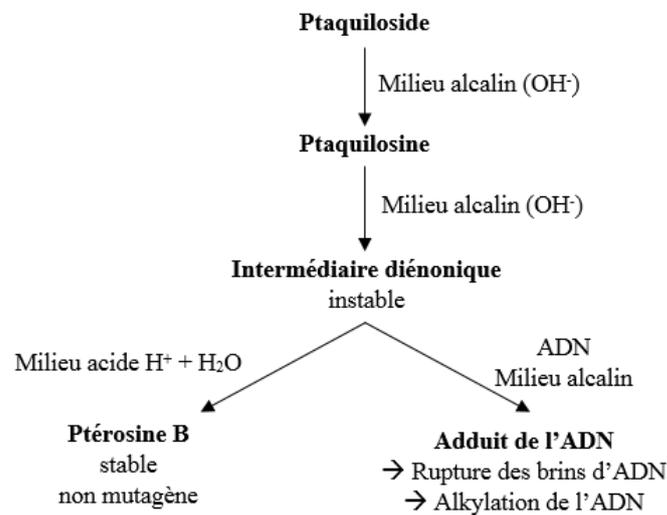


Figure 6. Métabolisme du ptaquiloside

Adapté de [37,282,307]

Ushijima *et al.* (1983) ont proposé plusieurs hypothèses pour expliquer l'hématurie. Elle pourrait être [300] :

- Causée par l'œdème vésical majeur et les possibles hémorragies locales de la vessie dans la première semaine d'ingestion de la plante toxique ;
- Causée par l'aplasie de la moelle osseuse, dans les 40-100 jours d'ingestion de la plante ; en effet, des valeurs de thrombocytes inférieures aux valeurs usuelles sont observées chez les cobayes à partir de 20 jours d'ingestion de fougère (jusqu'à $114.10^3/\text{mm}^3$ pour une valeur basse de $260.10^3/\text{mm}^3$ [246]) ;
- Secondaire à la tumeur vésicale, dans les 300-350 jours d'ingestion de la plante.

Une autre hypothèse concerne la présence de braxine A1 dans la fougère aigle qui induit de l'hématurie [97] ainsi qu'un œdème vésical et des hémorragies vésicales chez les cobayes. Ces signes cliniques seraient dus à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à la libération d'histamine, d'héparine et d'autres molécules à partir de mastocytes sous l'action de la braxine A1 [263].

Tableau clinique

Lors d'ingestion chronique sur plusieurs jours de poudre de fougère à hauteur de 30% dans l'aliment, les cobayes ont rapidement présenté des signes, avec une baisse de l'appétit, un arrêt du toilettage puis de l'hématurie [174,300]. Des tumeurs, principalement des carcinomes, ont été décrits dans la vessie, les poumons, le foie et l'intestin chez le cobaye [36,300,307].

Contrairement aux ruminants, le cobaye ne présente ni hyperthermie ni syndrome hémorragique [174,300].

De même, bien que connu chez les chevaux et les mules, il n'a pas été rapporté d'effet lié à la thiaminase chez les cobayes, certainement à cause des protocoles expérimentaux pour évaluer la toxicité de la fougère aigle dans cette espèce. En effet, dans les essais de la thiamine était rajoutée à l'aliment quotidien des cochons d'Inde afin de s'affranchir de l'effet anti-thiamine de la plante pour mieux interpréter l'effet toxique du ptaquiloside [300].

Des études menées chez les rats ont permis d'établir le tableau clinique d'une carence en thiamine, à savoir une anorexie, une perte de poids et des symptômes neurologiques. Ces derniers ont évolué d'une ataxie à des convulsions, voire à un opisthotonos, en fonction de la gravité de l'intoxication [94]. Il est donc probable que le cobaye puisse présenter ces symptômes lors de déficit en thiamine.

D'un point de vue biochimique, une augmentation de l'activité de la β -glucuronidase est observée dans les urines et dans la vessie des animaux intoxiqués. Les analyses hématologiques révèlent une leucopénie et une baisse du taux d'érythrocytes [300]. L'analyse microscopique du culot urinaire révèle la présence d'hématurie et de cellules urothéliales dégénérées [36].

Lésions histopathologiques

Sur le plan lésionnel, suite à une ingestion quotidienne de fougère aigle à hauteur de 30% de la ration et sans complémentation en thiamine, les cobayes ont présenté un œdème majeur de la vessie associé à des pétéchies dès 5 à 10 jours d'ingestion, voire des hémorragies vésicales. Au bout de quelques semaines d'ingestion, une panmyélopathie a été observée, avec une faible densité cellulaire dans la moelle osseuse qui concernait principalement les granulocytes. Après plusieurs mois d'ingestion quotidienne de ration contenant 30% de fougère, des tumeurs de la vessie et de l'intestin ont été identifiées histologiquement comme étant, pour la majorité, des carcinomes transitionnels de la vessie et des carcinomes intestinaux [300]. D'autres lésions

néoplasiques et prénéoplasiques ont été observées sur la vessie, telles que de l'hyperplasie simple, nodulaire et papillaire, ou encore un carcinome papillaire [36].

Traitement et pronostic

Le pronostic est sombre si l'intoxication a atteint un stade avancé [174].

Pour limiter les effets de la thiaminase et des molécules anti-thiamine, de la vitamine B₁ peut être ajoutée à l'alimentation du cobaye, comme suggéré par des études chez les rats et chez d'autres monogastriques. En effet cette administration, si elle est réalisée rapidement suite à l'intoxication, a permis de corriger les troubles dus au déficit en thiamine dans les espèces monogastriques [94,107]. Les besoins quotidiens en vitamine B₁ dans la ration chez le cobaye sont de 2 à 6 mg/kg d'aliment. Le cobaye devrait donc à minima être complémenté à cette dose [232].

FAMILLE DES ERICACEAE

Les rhododendrons et les azalées, *Rhododendron* spp.

Botanique

Les rhododendrons et les azalées font partie de la famille des Ericaceae. Les rhododendrons sont des arbustes fréquemment retrouvés dans des parcs et jardins et les azalées comme plante décorative en pot [37,179].

Principes actifs toxiques

Les plantes du genre *Rhododendron* renferment des diterpènes toxiques, les grayanotoxines (GTX). Le principal est la grayanotoxine I (GTX-I), également appelée andromédotoxine ou acétyl-andromédol. La GTX-I et la grayanotoxine III (GTX-III) sont les plus toxiques. D'autres diterpènes toxiques sont retrouvés dans ces plantes, dont la rhodojaponine, l'asébotoxine... [37,152]

Les feuilles contiennent aussi plusieurs phénols dont l'hydroquinone [138]. Cette molécule a une action cancérigène chez le rat et la souris, engendrant la formation d'adénomes rénaux et hépatiques [37,180].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Toute la plante est toxique et contient des grayanotoxines, y compris le pollen et le nectar. Le miel issu de cette plante est aussi toxique [37,179,315]. Les feuilles contiennent environ 0,025% de toxines [231].

Doses toxiques

La DL₅₀ par voie intraveineuse chez les cobayes est de 1,3 mg/kg pour la GTX-I et 0,4 mg/kg pour la GTX-III. L'asébotoxine III est plus toxique chez le cobaye que les GTX-I et GTX-III par voie intraveineuse (0,02 mg/kg), mais elle n'est pas le composant majoritaire du genre *Rhododendron*. Elle est principalement retrouvée dans l'andromède du Japon, *Pieris japonica* (Thunb.) D.Don ex G.Don, un autre arbuste de la famille des Ericaceae [152]. A titre indicatif, une à deux feuilles suffisent pour induire des signes d'intoxication chez un chat [179].

Phénomènes physiopathologiques

La grayanotoxine I augmente spécifiquement la perméabilité membranaire aux ions sodium, ce qui a pour conséquence une dépolarisation continue de la majorité des cellules qui peuvent être stimulées électriquement. Cette augmentation intracellulaire en ion sodium a aussi pour conséquence une augmentation des échanges calcium-sodium et un effet inotrope positif chez les mammifères (Figure 7) [37,152].

Plusieurs études suggèrent que la majorité des effets observés sont consécutifs à une action sur le système nerveux central, alors que la bradycardie serait due à une action périphérique par stimulation vagale. L'effet cardiotoxique des grayanotoxines impliquerait aussi les récepteurs muscariniques M2 du tissu cardiaque [131,184].

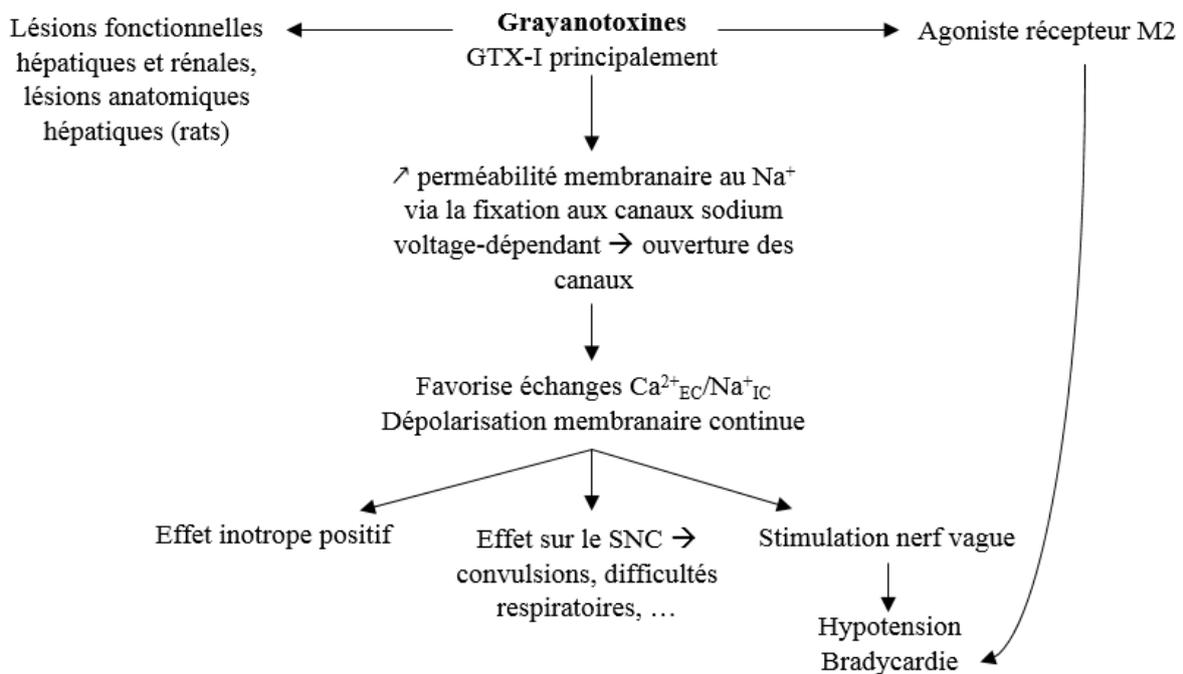


Figure 7. Toxicité des grayanotoxines

Adapté de [37,131,152]

GTX-I : grayanotoxine I ; récepteur M2 : récepteur muscarinique M2 ; EC : extracellulaire ;

IC : intracellulaire ; SNC : système nerveux central

Tableau clinique

Les cobayes intoxiqués présentent en moins d'une heure une hypotension, une bradycardie, des difficultés respiratoires, parfois des convulsions et une hypersalivation. La mort peut être consécutive à une hypotension, une insuffisance respiratoire et parfois à une asphyxie par obstruction des voies respiratoires. En effet, l'hypersalivation associée aux convulsions et aux difficultés respiratoires peut entraîner une fausse déglutition [152].

Chez les rats, l'exposition à de fortes doses de GTX-I conduit à des modifications fonctionnelles rénale et hépatique. La néphrotoxicité est caractérisée par une hématurie, une protéinurie et une diminution de la concentration en protéines totales sériques. Il est observé en outre une élévation des transaminases [131,184].

Lésions histopathologiques

A l'autopsie, aucune lésion rénale n'a été observée chez le rat malgré des modifications fonctionnelles. A l'inverse, des lésions hépatiques ont été rapportées lors d'une administration unique de 1 mg/kg de grayanotoxine I en voie intra-péritonéale chez le rat. Ces lésions sont caractérisées par une dilatation de la veine hépatique centrale et des lésions du parenchyme hépatique : congestion, nécrose focale et infiltration des triades portales par des cellules inflammatoires [131].

Traitement et pronostic

Plusieurs administrations de charbon activé pourraient être utiles et recommandées, ainsi qu'un suivi ECG pour objectiver d'éventuelles arythmies cardiaques. La prise en charge de la bradycardie avec de l'atropine a permis d'obtenir de bons résultats et a parfois nécessité plusieurs administrations. Un traitement de soutien et symptomatique (fluidothérapie pour la pression artérielle ...) complètent la prise en charge [37,119,131].

Le pronostic est en général favorable. En effet, les grayanotoxines sont rapidement métabolisées et excrétées, et le plus souvent un retour à la normal est observé dans les 24 heures suivant l'ingestion de la plante ou du miel contaminé. Cependant, un cas mortel a été rapporté chez un chat ayant mâchonné une azalée (*Rhododendron simsii* Planch.), malgré une prise en charge avec de l'atropine [37,184].

FAMILLE DES FABACEAE

Pois lisse Darling, *Swainsona galegifolia* (Andrews) R.Br.

Botanique

Le pois lisse Darling ou « Darling Pea » est une plante pérenne originaire d'Australie. Cette légumineuse se cultive facilement et sa période de floraison est relativement longue, ce qui en fait une plante de jardin très appréciée [13]. Elle peut atteindre 1 m de haut. Ses feuilles pennées de 10 cm de long tirent parfois sur le gris et ses fleurs de 2,5 cm vont du blanc au rose voire au pourpre [13,92].

Principe actif toxique

Les *Swainsona* contiennent un alcaloïde toxique qui est une indoziline polyhydroxylée, la swainsonine. Celle-ci inhibe les glycosidases et mannosidases impliquées dans la synthèse des glycoprotéines [37], à savoir l' α -mannosidase lysosomale et la mannosidase [7,74]. La swainsonine inhibe aussi d'autres hydrolases acides [74]. Elle est synthétisée à partir d'un endosymbiote fongique de la plante appartenant à l'ordre des *Chaetothyriaceae* (Ascomycètes non lichénisés). Les mycéliums sont présents sur les graines, mais aussi sur les feuilles [62].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

L'ingestion de *Swainsona* par des cobayes peut être mortelle après l'apparition de signes cliniques quand la plante est fraîche, en croissance, en floraison, mais aussi quand elle est séchée et mélangée à une ration [159]. La plante entière ou des extraits (extraction à l'acétate d'éthyle et à l'eau) conduisent à une intoxication [74].

Doses toxiques

Selon certaines études, il s'agirait d'une intoxication chronique, les signes cliniques apparaissant après 3 à 4 semaines d'ingestion de la plante sèche en continu [159]. Cholich *et al.* (2009) ont mis en évidence chez le cobaye la présence de signes de maladie de stockage lysosomal dès quatre semaines d'ingestion de feuilles sèches de pois lisse Darling à hauteur de 50% de la ration, ce qui représente une ingestion quotidienne de swainsonine de 5 mg/kg de PV

[52]. Des concentrations en swainsonine dans la partie de la plante ingérée supérieures à 0,001% de la matière sèche sont toxiques [52].

Phénomènes physiopathologiques

L'expression clinique n'a lieu qu'après une vacuolisation cellulaire prolongée, qui est la lésion cellulaire majoritaire [74]. Il s'agit en fait d'une maladie de stockage lysosomal, développée ci-dessous et similaire à la mannosidase qui est une maladie génétique [74].

La swainsonine inhibe l' α -mannosidase et la mannosidase II de l'appareil de Golgi, enzymes qui entrent en jeu dans le catabolisme des fragments oligosaccharides des glycoprotéines et la glycosylation de nombreuses protéines. Il en résulte une dégradation incomplète de fragments issus de glycoprotéines, et donc à leur accumulation dans les lysosomes (Figure 8). La surcharge lysosomale impliquerait uniquement des oligosaccharides endogènes aux tissus de l'animal, et non des molécules issues de la plante [74]. Les cellules les plus concernées par la vacuolisation cytoplasmique sont les neurones [52,159].

Enfin il a été décrit chez les animaux une embryogénèse anormale. Celle-ci serait due à l'altération de la synthèse des oligosaccharides membranaires par la swainsonine durant l'embryogénèse [7,155].

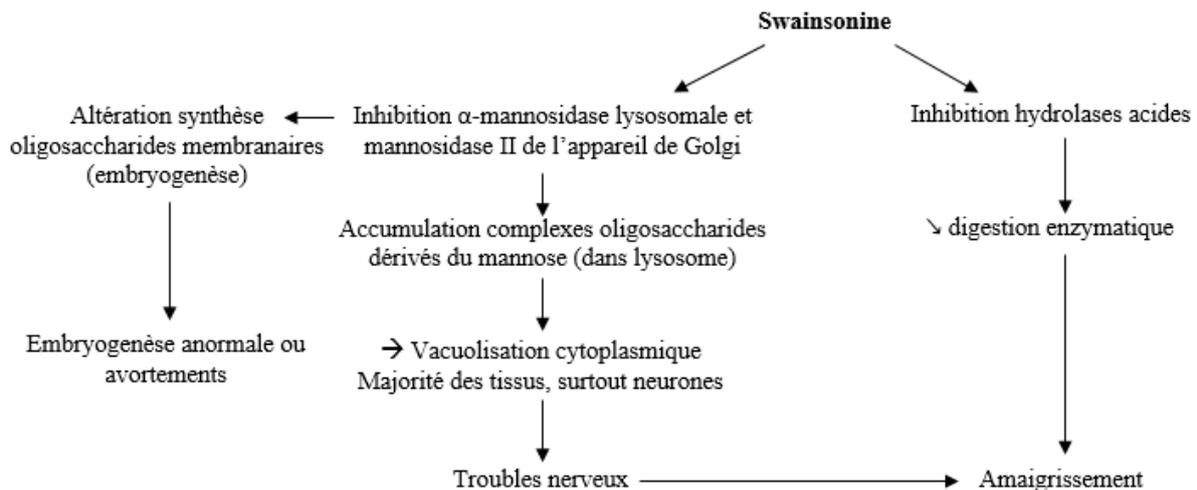


Figure 8. Mécanisme d'action de la swainsonine

Adapté de [7,52,53,155,159]

Tableau clinique

Les signes cliniques apparaissent au bout de quelques jours d'ingestion et ne sont pas systématiques. Il est observé un amaigrissement, un abattement et des troubles nerveux centraux avec une légère ataxie, une incoordination et parfois des chutes en décubitus latéral [74,159]. Il est suggéré que l'amaigrissement serait dû aux déficits neurologiques qui empêcheraient le cobaye de s'alimenter correctement et à la réduction de la digestion enzymatique, la swainsonine inhibant plusieurs enzymes digestives. La baisse d'efficacité digestive induite par cette inhibition participerait à la perte de poids observée [52].

La mortalité chez le cobaye serait due à une bronchopneumonie secondaire à l'effet débilant de la plante [159].

Lésions histopathologiques

Les lésions sont les mêmes pour l'ensemble des espèces de ce genre. Elles apparaissent après 7 à 10 jours d'ingestion de la plante, même en l'absence de signe clinique [161].

L'accumulation de complexes oligosaccharides dérivés du mannose dans les lysosomes se traduit microscopiquement par une vacuolisation du cytoplasme des cellules de la majorité des tissus. Les neurones sont plus particulièrement concernés, qu'ils soient localisés dans le cerveau ou dans la moelle épinière [52,159]. Deux types de changements ont été observés :

- Une vacuolisation cytoplasmique et un noyau plus central, légèrement plus petit, avec un péricaryon qui devient légèrement basophile ;
- Une fine granulation du cytoplasme avec une absence de corps de Nissl qui sont des agrégats de réticulum endoplasmique granuleux retrouvés habituellement dans le péricaryon neuronal (= corps cellulaire). La rupture de ces corps de Nissl serait à l'origine de la légère granulation basophile observée.

Les cellules épendymaires du système nerveux central ne sont pas concernées par ces modifications [159]. Il a aussi été observé une gliose diffuse sans vacuolisation des cellules gliales et une perte diffuse de myéline dans la substance blanche [53,74].

Cette vacuolisation est retrouvée dans la majorité des cellules de l'organisme : les hépatocytes avec des vacuoles pouvant mesurer un quart de la taille du noyau cellulaire voire la même taille mais sans atteinte nucléaire, les cellules épithéliales des canaux biliaires, les cellules

pancréatiques, les cellules épithéliales du canal pancréatique, les phagocytes, les lymphocytes, les macrophages ou encore les cellules des tubules proximaux rénaux (les glomérules et la médullaire semblent épargnés). Aucune lésion n'a été observée dans les poumons. En ce qui concerne le tube digestif, des fusions de villosités ont aussi été rapportées [159,160,163].

L'étendue et la sévérité des lésions varient en fonction de la durée et du degré d'intoxication. La vacuolisation persiste tant qu'a lieu l'exposition à la plante ou à ses extraits [74].

Les rongeurs ne sont habituellement pas concernés par les lésions neuronales, non retrouvées chez le rat, et présentes chez la souris seulement lors d'intoxication expérimentale à de très fortes doses. Bien que l'explication concernant la résistance des rats, souris et hamsters face à cet alcaloïde soit inconnue, il a été suggéré que la swainsonine n'atteint pas le système nerveux central à cause de la barrière formée par les astrocytes et les cellules endothéliales dans ces espèces. Seules quelques zones du cerveau non protégées par la barrière hémato-méningée et les ganglions périphériques présentent des lésions de surcharge lysosomale chez le rat après l'ingestion continue de swainsonine extraite de *Swainsona canescens* (Benth.) F.Muell. dans l'eau de boisson à la dose de 7,5 mg/dL sur plus de 200 jours. Les cobayes font donc exception parmi les rongeurs [52,162].

Traitement et pronostic

Les lésions et les signes cliniques disparaissent rapidement après arrêt de l'exposition à la plante [74]. L'activité de l' α -mannosidase revient rapidement à la normale, permettant la dégradation correcte des oligosaccharides et donc la disparition des vacuoles, y compris dans les neurones [74]. Il n'est actuellement pas établi de degré d'intoxication à partir duquel l'expression clinique neurologique serait irréversible [74].

L'indigotier sauvage, *Indigofera suffruticosa* Mill.

Botanique

Egalement nommé indigo bâtard ou indigo, l'indigotier sauvage est un arbuste originaire des Antilles et d'Amérique centrale. Il est largement cultivé au Brésil pour l'extraction de l'indigo, colorant naturel utilisé dans l'industrie du textile. L'intoxication est principalement connue chez les ruminants, avec une anémie hémolytique [167,265].

Cet arbuste peut atteindre 2,50 m de haut. Les feuilles composées comprennent de 9 à 15 folioles de 5 à 11 cm de long. Les folioles sont glabres sur la face supérieure et pubescentes sur la face inférieure. Les fleurs rosées à violettes sont regroupées en grappes. Elles formeront des gousses de 1,5 cm de long recourbées vers le haut contenant des graines noires [11].

Principe actif toxique

L'hypothèse actuelle concernant le principe toxique est l'aniline, amine aromatique à action méthémoglobinémiante [265].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Seules les feuilles et les tiges fraîches sont toxiques [265].

Doses toxiques

La DL₅₀ par voie orale est inconnue chez les cobayes, mais d'après l'étude de Salvador *et al.* (2001), 10 g/kg de PV/jour de plante fraîche provoquent une intoxication [265]. Chez le rat, la DL₅₀ d'aniline par voie orale est comprise entre 442 mg/kg et 930 mg/kg [164]. Chez l'homme, la dose létale d'aniline pure est comprise entre 15 et 30 g [168]. L'aniline est une molécule liposoluble rapidement absorbée à travers la peau. La DL₅₀ par voie cutanée chez le cobaye est de 1 290 mg/kg sur peau intacte et est étonnamment plus faible que sur peau abrasée pour laquelle la DL₅₀ est de 2 150 mg/kg [164].

Phénomènes physiopathologiques

Sur le plan physiopathologique, la méthémoglobinisation engendre une anémie mais, contrairement aux bovins, cette anémie n'est pas accompagnée d'hémoglobinurie car l'hémolyse serait extravasculaire. Ceci est imputé aux différences métaboliques et

morphologiques des membranes des érythrocytes de cobaye par rapport à celles des bovins [265].

Ce n'est pas l'aniline elle-même qui a une action méthémoglobinisante mais certains de ses métabolites. D'autres permettent son excrétion urinaire sous forme inactive (Figure 9).

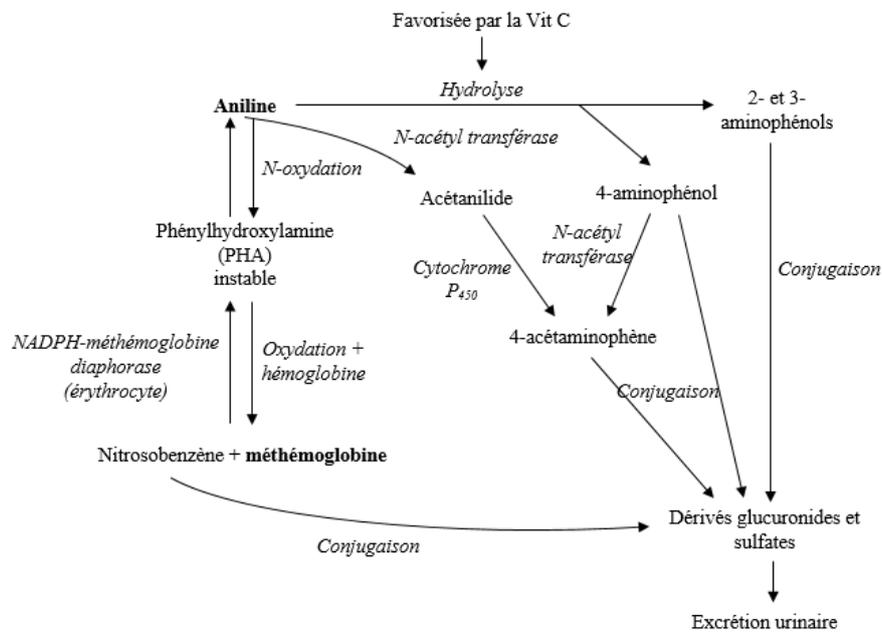


Figure 9. Métabolisme de l'aniline ; formation de méthémoglobine et voies de détoxification

Adapté de [14,27,164,168]

Tableau clinique

Dans les 24 heures suivant l'ingestion de la plante (à 10 g/kg de PV/j), les cobayes présentent de l'apathie et les urines se colorent en bleu turquoise dans les 8 à 10 heures après émission. Au-delà de 10 jours d'ingestion quotidienne de la plante, l'apathie s'aggrave légèrement mais la pigmentation bleue des urines ne varie pas, et aucun autre signe n'apparaît [265].

Chez d'autres espèces animales, de la cyanose, des difficultés respiratoires et des troubles nerveux (tremblements, convulsions) ont été rapportés [164].

Sur le plan hématologique, une diminution de l'hémoglobinémie et de l'hématocrite jusqu'à 9,5 g/dL et 33,5% respectivement a eu lieu après 15 jours d'ingestion quotidienne de la plante à 10 g/kg/j [265] (valeurs usuelles de 11 à 15 g/dL pour l'hémoglobine et de 37 à 48% pour l'hématocrite [226]).

Cette anémie sans hémoglobinurie ne serait pas transitoire chez les cobayes car, dans cette espèce, à partir de 15 jours d'intoxication l'hémoglobinémie continue à chuter, à l'inverse des

ruminants pour lesquels l'anémie est transitoire et les paramètres reviennent dans les valeurs usuelles en une dizaine de jours malgré une ingestion continue de la plante [265].

Lésions histopathologiques

A l'autopsie, les cobayes intoxiqués depuis au moins six jours présentent un foie pâle au pattern lobulaire marqué et à bords arrondis. L'histologie révèle une vacuolisation diffuse des hépatocytes, plus sévère lors d'ingestion prolongée (jusqu'à 15 jours dans l'étude en cause) et les hépatocytes peuvent être nécrotiques. Il a été suggéré que les lésions hépatiques sont consécutives à l'anémie. Les autres organes (reins, poumons, estomac, intestins, rate, cœur et encéphale) ne présentent aucune lésion [265].

Traitement et pronostic

Chez les ruminants, le pronostic est favorable et les animaux récupèrent spontanément malgré une ingestion continue de la plante. Etant donné les différences concernant l'anémie entre le cobaye et les bovins, il n'est pas possible d'extrapoler un tel pronostic aux cochons d'Inde [265].

L'aniline est hydroxylée majoritairement en aminophénols qui, une fois conjugués, sont excrétés. La demi-vie de l'aniline augmente en cas de déficit en vitamine C chez le cobaye mais revient à la normale si cette carence est corrigée. Il est donc conseillé d'apporter de l'acide ascorbique au cobaye en cas d'intoxication à l'indigotier, afin de favoriser l'élimination de l'aniline via la voie d'hydrolyse ou la conjugaison [14]. Les besoins en vitamine C lors de maladie sont les doubles des besoins quotidiens, soit 30 à 40 mg/kg si le cobaye n'est pas carencé avant l'intoxication. Dans le cas contraire, 50 à 100 mg/kg de vitamine C doivent être administrés quotidiennement par voie orale ou sous-cutanée [246].

Chez l'homme, si la méthémoglobinémie est supérieure à 30%, il est recommandé d'utiliser le bleu de méthylène à la dose de 1 à 2 mg/kg en voie IV, en réadministrant éventuellement 1 mg/kg une heure après si les taux de méthémoglobine sont supérieurs à 60%. Le bleu de méthylène permet la réduction de la méthémoglobine via la NADPH-méthémoglobine diaphorase (ou réductase) des érythrocytes (Figure 10).

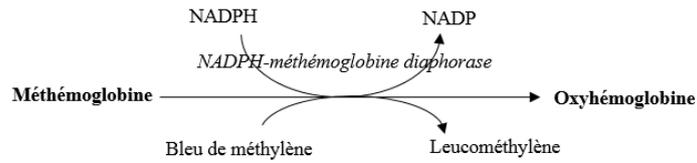


Figure 10. Rôle du bleu de méthylène dans la réduction de la méthémoglobine

Adapté de [58,253]

Une perfusion de bleu de méthylène est aussi envisageable.

L'effet maximal est obtenu 30 minutes après administration d'un bolus. Chez l'homme, les effets indésirables liés à l'utilisation de cette molécule ne sont observés qu'à partir de 4 mg/kg.

Le bleu de méthylène et le leucométhylène formés sont éliminés par voie rénale [58,253].

Le genre *Crotalaria*

Botanique

Les plantes du genre *Crotalaria* sont originaires des zones tropicales et subtropicales. Beaucoup de ces espèces sont connues pour leur toxicité due à des alcaloïdes pyrrolizidiniques [316].

Les études de toxicité menées chez le cobaye concernent deux espèces herbacées annuelles du genre *Crotalaria* :

- *Crotalaria spectabilis* Roth, aussi appelé Pois rond marron ou Cascavelle jaune. Cette plante à port érigé peut atteindre 2 mètres, ses feuilles sont courtes et verticillées. Les fleurs de 1,5 à 2 cm sont jaunes. Les graines, marron à noires, sont contenues dans des gousses [217].
- *Crotalaria juncea* L., dénommé la Crotalaire ou le Chanvre de Malabar, est une plante arbustive à port érigé pouvant atteindre 4 mètres et ses feuilles sont lancéolées. Des poils sont présents sur les tiges. Les fleurs jaunes sont organisées en longues inflorescences et les graines gris à brun foncé sont lisses et brillantes et contenues dans des gousses cylindriques terminées en pointe [165,218].

Principes actifs toxiques

Les graines de la cascavelle jaune et de la crotalaire sont toxiques [44,225]. Elles contiennent des alcaloïdes pyrrolizidiniques dont deux sont bien connus dans le genre *Crotalaria* : la monocrotaline et la spectabiline. La présence de ces deux alcaloïdes dans une espèce végétale du genre *Crotalaria* n'est pas similaire, l'un étant prédominant par rapport à l'autre. Par exemple la cascavelle jaune contient majoritairement de la monocrotaline. Celle-ci est plus toxique que la spectabiline.

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont des toxines hépatiques mais ils peuvent provoquer des lésions pulmonaires voire sur d'autres organes [316].

La molécule responsable de l'hépatotoxicité est un dérivé pyrrolique de la monocrotaline, la déhydromonocrotaline [51].

La crotalaire contient aussi d'autres alcaloïdes pyrrolizidiniques : la juncéine, la riddelliine, la sénécionine, la sénéciphylline et la trichodesmine [222].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont majoritairement présents dans les graines des plantes du genre *Crotalaria*, mais aussi dans les feuilles, sauf pour *Crotalaria juncea* L. En effet, il semblerait qu'il n'y ait pas d'alcaloïdes dans les cotylédons, les feuilles, les fleurs et les racines de la crotalaire. Les plantes du genre *Crotalaria* contenant des concentrations en alcaloïdes pyrrolizidiniques totaux supérieures ou égales à 1% induisent des signes d'intoxication et parfois la mort de l'animal [222,316].

Les graines de cascavelle contiennent 3,85% d'alcaloïdes pyrrolizidiniques, dont plus de la moitié sont de la monocrotaline. D'après une étude menée en Inde, les graines de crotalaire contiennent 0,02% d'alcaloïdes pyrrolizidiniques totaux [316]. Elles en contiendraient de 30 à 200 µg/g (soit 0,003 à 0,02%) d'après d'autres études, ce qui est très faible [222].

D'autres espèces de ce genre contiennent des taux d'alcaloïdes pyrrolizidiniques toxiques dans leurs graines et présentent donc un risque potentiel d'intoxication pour le cobaye : *Crotalaria retusa* L. en contient 2,69%, *Crotalaria alata* Leveille 1,60%, *Crotalaria quinquefolia* L. 1,19% et *Crotalaria argyrolobioides* Bak. 1,01%, respectivement [316]. Les trois premières plantes contiennent majoritairement de la monocrotaline, alors que la dernière plante contient majoritairement de la spectabiline [316].

La plante est peu appétente, les intoxications surviennent en général lorsque les graines sont accidentellement retrouvées dans la ration de l'animal [316].

Doses toxiques

Concernant la cascavelle jaune, l'ingestion de graines à hauteur de 5% de la ration provoque des signes d'intoxication chez les cobayes, alors qu'à 1% les animaux ne présentent aucun signe même durant 7 mois d'ingestion de graines [44].

L'ingestion de graines de crotalaire à hauteur de 40% dans la ration pendant 4 mois conduit à la mort des cochons d'Inde [225]. Chez d'autres espèces animales, il semblerait que la crotalaire ne conduise à aucun signe d'intoxication.

La dose létale est difficile à évaluer parce que les signes d'intoxication peuvent apparaître quelques semaines voire mois après l'arrêt de l'ingestion des graines [316].

Les cobayes sont beaucoup moins sensibles que les rats et sont même considérés comme étant « résistants » par certains auteurs. Ceci est attribué à la quantité de graines nécessaires pour

intoxiquer les cochons d'Inde et au métabolisme de la monocrotaline dans cette espèce (détaillé ci-dessous), toutefois des signes d'intoxication ont été décrits et l'ingestion de la plante n'est donc pas sans risque [51].

Phénomènes physiopathologiques

L'hépatotoxicité est due à la déhydromonocrotaline, dérivé pyrrolique issu de la monocrotaline par déhydrogénation dans les microsomes hépatiques par des cytochromes P450 (les CYP3A, CYP2B et CYP2C, les 2B étant majoritaires chez le cobaye) (Figure 11). Il semblerait toutefois que l'activité de la déhydrogénation chez les cobayes soit trente fois moins rapide que chez les rats, ce qui expliquerait que le rat soit beaucoup plus sensible à l'intoxication par des alcaloïdes pyrrolizidiniques [51]. La monocrotaline peut être éliminée de l'organisme par deux autres voies : l'hydrolyse et la N-oxydation [46,322]. L'hydrolyse de la monocrotaline représente chez le cobaye 92% du métabolisme total de cet alcaloïdes pyrrolizidiniques, ce qui participerait à la faible sensibilité des cochons d'Inde à l'intoxication aux plantes du genre *Crotalaria* [109].

Les dérivés pyrroliques de la monocrotaline sont responsables de la toxicité pulmonaire et modifient l'intégrité de la fluidité membranaire des cellules endothéliales. Les composés conjugués au glutathion ne semblent pas impliqués dans la toxicité de la plante et seraient donc une voie d'élimination [294]. En effet, l'un des composés formés par la glutathion conjugaison, le 7-GSH-DHP, est retrouvé dans l'urine et la bile de rats intoxiqués avec de la monocrotaline [109].

Enfin, la formation d'adduits de l'ADN ou de l'ARN à partir de la déhydromonocrotaline pourrait induire un potentiel tumorigène, bien que l'apparition de tumeur ne soit pas démontrée chez le cobaye [109].

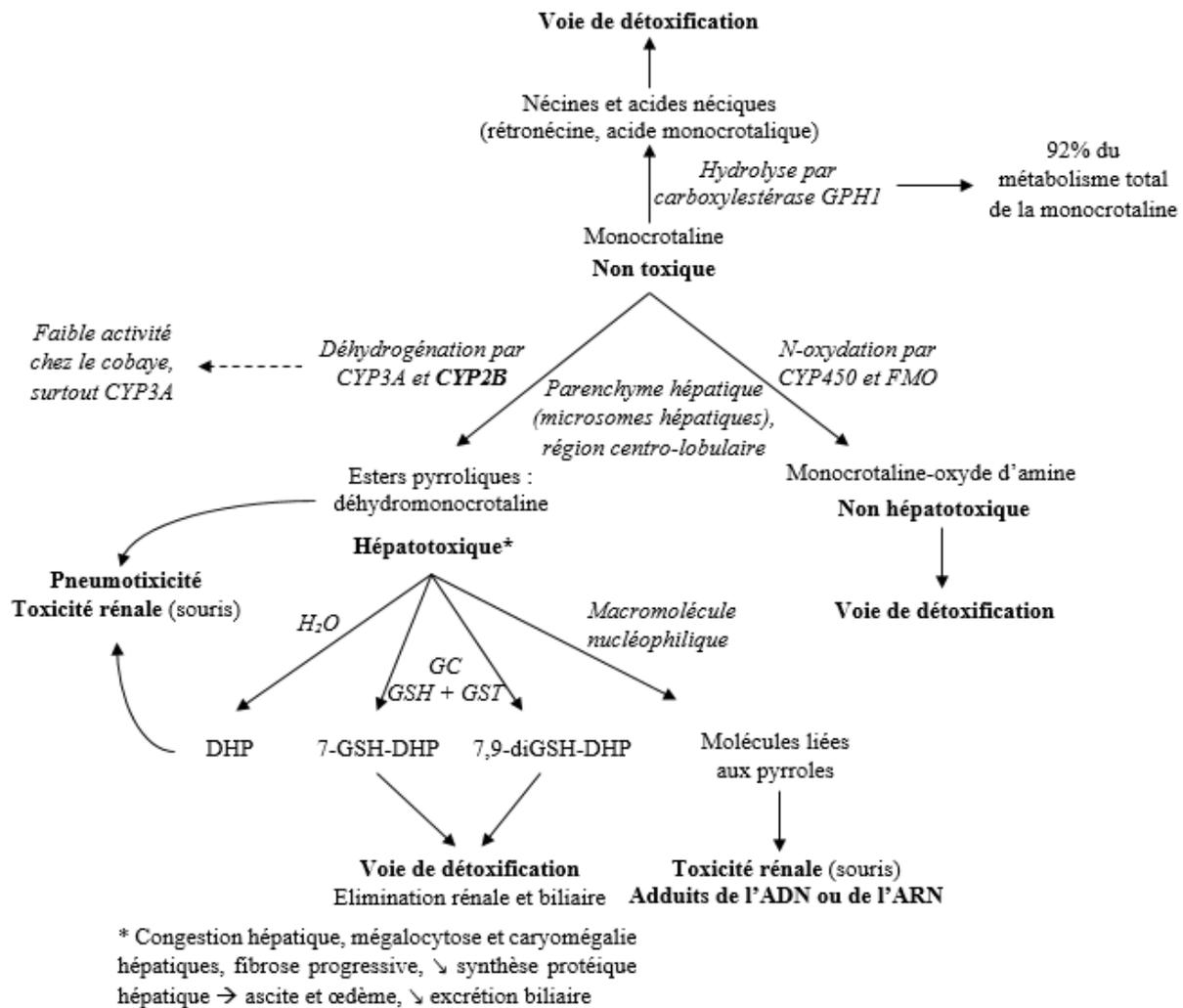


Figure 11. Métabolisme de la monocrotaline et toxicité chez le cobaye

Adapté de [46,51,109,256,294,322]

FMO : flavine-monooxygénase ; *GC* : glutathion conjugaison ; *GST* : glutathion-S-transférase ; *GSH* : glutathion réduit ; *CYP450* : cytochrome P450 ; *CYP3A* et *CYP2B* : isoenzymes des *CYP450* ; *DHP* : 6,7-dihydro-7-hydroxy-1-hydroxyméthyl-5H-pyrrolizine ; 7-GSH-DHP et 7,9-diGSH-DHP : composés conjugués au glutathion, 7-glutathionyl-6,7-dihydro-1-hydroxyméthyl-5H-pyrrolizine et 7,9-digluthathionyl-6,7-dihydro-1-hydroxyméthyl-5H-pyrrolizine respectivement

Tableau clinique

L'ingestion de graines de cascavelle jaune induit chez le cobaye une distension abdominale liée à la présence d'ascite. Des pétéchies sont aussi présentes sur le tissu sous-cutané. Les animaux présentent une leucopénie, alors que la phosphatase alcaline, l'hémoglobininémie et l'hématocrite sont dans les valeurs usuelles [44].

L'ingestion de graines de crotalaire provoque chez le cochon d'Inde des troubles respiratoires marqués caractérisés par de la dyspnée. L'animal meurt par insuffisance respiratoire [225].

Des études chez le rat ont montré que les alcaloïdes pyrrolizidiniques induisent une hypovitaminose A et potentiellement une hypovitaminose E. Ceci n'a pas été démontré chez le cobaye [46].

Lésions histopathologiques

Le tableau nécropsique à la suite de l'intoxication par des graines de cascavelle jaune est caractérisé par une congestion hépatique et pulmonaire, la présence de fibrine sur la capsule hépatique de répartition focale et des foyers de pneumonie [44].

Concernant la crotalaire, il est aussi observé une congestion hépatique, une hyperplasie des canaux biliaires, une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse et la formation de membranes hyalines dans les poumons qui sont des dépôts de fibrine, de cellules, de protéines et de composants du surfactant [225].

L'hépatotoxicité est liée à la maladie veino-occlusive. Elle débute par la nécrose des cellules endothéliales des veines centrolobulaires qui induit la congestion hépatique et une hypertension portale. La fibrose est consécutive à ces modifications [37,109].

Traitement et pronostic

Les lésions hépatiques sont irréversibles. Cependant, le foie possède des capacités de régénération. Chez le cobaye des nodules hépatiques régénératifs ont été observés suite à de la nécrose hépatique [39]. La vitesse de régénération n'est pas connue chez cette espèce, mais chez le rat une hépatectomie de 70% de la masse hépatique a conduit à une régénération intégrale en une semaine [287].

Un traitement de soutien peut être mise en place avec notamment une fluidothérapie pour faciliter l'élimination de certains composés [46].

Des études chez les rats et les souris ont montré un effet protecteur de l'ajout d'antioxydants de synthèse dans la ration [46].

La gesse commune, *Lathyrus sativus* L.

Botanique

La gesse, gesse commune, gesse cultivée, pois carré ou lentille d'Espagne [167] est une plante herbacée annuelle qui peut mesurer plusieurs dizaines de centimètres. Les feuilles sont paripennées et parfois réduites à des vrilles. Les fleurs à corolle bien développée sont souvent roses-rouges, mais peuvent être jaunes ou blanches. Les fruits sont des graines contenues dans des gousses [37,167].

Principes actifs toxiques

La principale toxine est un acide aminé, l'acide β -N-oxalyl-L- α , β -diaminopropionique (ODAP), également dénommé β -N-oxalylamino-L-alanine (BOAA) qui a une structure proche du glutamate et qui est responsable d'un syndrome appelé neurolathyrisme [37,170].

La graine contiendrait aussi des inhibiteurs de la trypsine [170].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les graines sont toxiques, entières ou dépourvues du tégument, mais les acides aminés toxiques sont aussi présents dans le reste de la plante [26,37]. Les plus fortes concentrations sont retrouvées dans les feuilles en croissance [219].

Les graines contiennent en moyenne de 0,1 à 0,6% d'ODAP, les teneurs pouvant cependant s'élever jusqu'à 2,5% [37,219].

Une simple cuisson des graines ne suffit pas à éliminer l'ODAP [170].

Doses toxiques

Des signes d'intoxication sont visibles avec des rations contenant 50% de graines de gesse commune [9,26].

L'expression clinique est liée à des carences en vitamine C, c'est pourquoi les cobayes y sont sensibles puisqu'ils sont incapables de synthétiser leur propre vitamine C [170]. Par contre les carences en vitamines A et B n'influencent pas sur le développement du neurolathyrisme [280].

Phénomènes physiopathologiques

Lors d'intoxication chronique, l'ODAP accumulé a de nombreux effets (Figure 12) [9,219] :

- Une augmentation de la libération de glutamate dans la fente synaptique. Ceci a pour conséquence un blocage du transport de la cystéine, acide aminé qui est un précurseur du glutathion. Il en résulte un déficit en glutathion et le stress oxydatif est favorisé car les radicaux libres sont plus nombreux dans la fente synaptique et provoquent des lésions membranaires ;
- Une modification de l'activité des récepteurs au glutamate NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et non-NMDa (récepteurs AMPA (amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionic acid) et du kainate), ce qui favorise l'accumulation intracellulaire de calcium, notamment dans le cerveau antérieur. En effet, l'ODAP peut passer la barrière hémato-méningée et s'accumuler dans le système nerveux central. Cette élévation du taux de calcium intracellulaire induit une dépolarisation continue des neurones qui participe elle-même à l'augmentation de la perméabilité et de la fluidité membranaires ;
- Une augmentation transitoire des teneurs plasmatiques en tyrosine, suivie d'une inhibition des enzymes TAT hépatiques (tyrosine aminotransférase) qui conduit à un renforcement de la synthèse de dopamine ;
- Une diminution de l'activité de la L-glutamate-NAD-oxydoréductase (ou glutamate synthase (NADH)) dans le cerveau ;
- Une augmentation du nombre de récepteurs muscariniques ;
- Une inhibition des récepteurs cérébelleux à la benzodiazépine (chez le cobaye mais pas chez le rat).

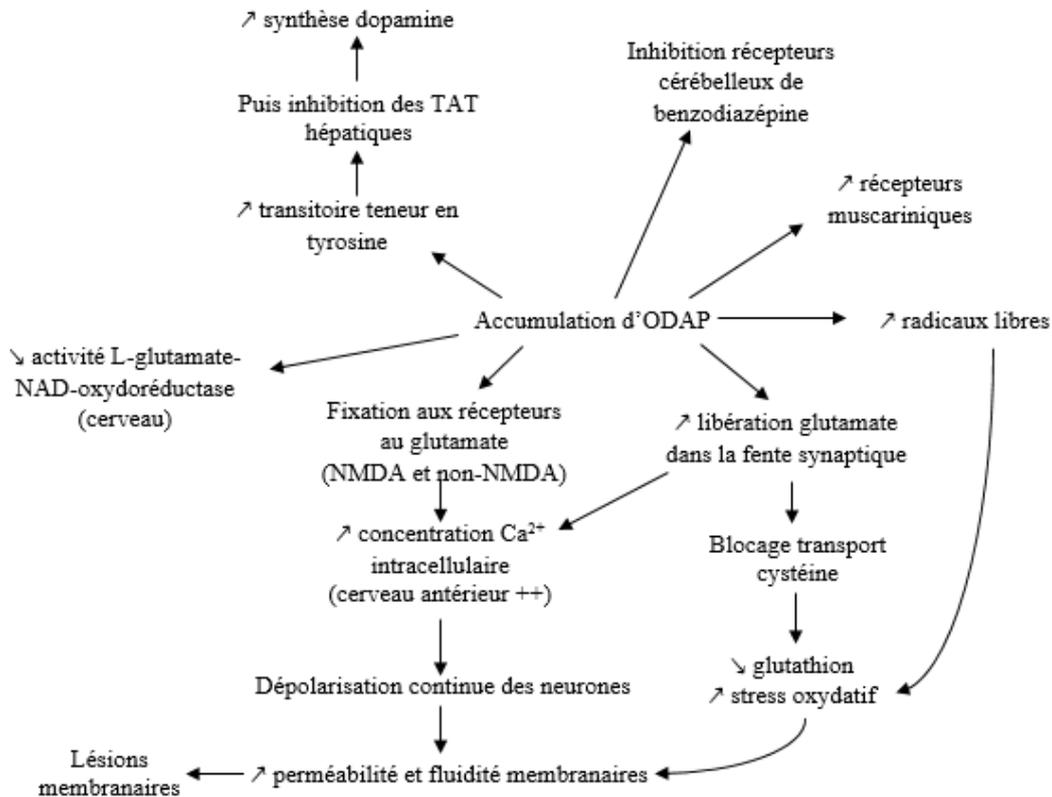


Figure 12. Mécanisme physiopathologique lors d'intoxication à la gesse chez le cobaye

Adapté de [9,219]

ODAP : β -N-oxalyl-L- α,β -diaminopropionique ; Ca^{2+} : calcium ; ++ : majoritairement ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate ; non-NMDA : récepteurs du kainate et AMPA (amino-3-hydroxy-5-méthyl-4- isoxazole propionic acid) ; TAT : tyrosine aminotransférase

Tableau clinique

Les cobayes qui ingèrent des graines de gesse commune ne présentent des signes d'intoxication que si leur alimentation n'est pas complétée en acide ascorbique [170,176]. Les signes cliniques neurologiques évoluent sur plusieurs semaines à plusieurs mois de consommation. En cas de déficit en vitamine C, les cobayes développent une alopécie et une dermatite en quelques semaines, et ils présentent une réticence au déplacement et une perte de poids [26]. Les troubles neurologiques peuvent apparaître dans les 2 semaines suivant l'ingestion des graines, et ils évoluent peu à peu, en commençant par une monoplégie (trouble moteur de type paralysie concernant un seul membre), suivie par une paraplégie (paralysie des membres postérieurs) qui évolue en hémiparésie (paralysie de la moitié du corps) après 7 semaines. D'autres symptômes sont visibles tels que des trémulations, de l'ataxie, une faiblesse des membres, une rigidité nucale, du pleurothotonos ou encore de l'emprosthotonos [170,285]. La mort peut survenir en quelques semaines sans apparition de signes neurologiques [26,170].

La concentration plasmatique en vitamine C reste constante chez des cobayes supplémentés en acide ascorbique et qui ingèrent des graines de gesse, alors qu'elle diminue chez les cobayes intoxiqués et carencés en acide ascorbique [170].

Lésions histopathologiques

A l'autopsie, des hémorragies des surrénales ont été observées ainsi que des anomalies sur le foie et les reins [26]. Certains animaux ont présenté une dégénération partielle des trajets neuronaux dans la moelle épinière et une sclérose antérolatérale de la moelle épinière dorsolombaire [19].

Traitement et pronostic

L'intoxication induit une élévation des taux de radicaux libres responsables de lésions cellulaires. Un traitement antioxydant peut donc être mis en place. Lorsque le cobaye présente de la monoplégie, l'administration quotidienne de 5 mg d'acide ascorbique par animal dans la ration suffit pour que les symptômes s'estompent rapidement et la guérison est complète en 3 à 7 jours [170]. Certains auteurs recommandent l'administration de 50 à 100 mg/animal quotidiennement en sous-cutané initialement puis en relai *per-os* [210]. Le mécanisme impliqué dans la protection permise par la vitamine C n'est pas clairement établi. Plusieurs hypothèses ont toutefois été émises sur le sujet. La première serait que l'acide ascorbique favorise la voie de détoxification de l'ODAP en augmentant le taux d'hydroxylation. Une autre hypothèse serait que la vitamine C limite directement ou indirectement la fixation de la toxine à son récepteur spécifique sur la membrane post-synaptique [176].

Si les signes d'intoxication ont évolué au moins jusqu'à l'hémiplégie, le pronostic est défavorable car les troubles nerveux sont irréversibles, et la mort des animaux fréquente [170]. Chez l'homme, plusieurs administrations de néostigmine améliorent la démarche et réduisent l'ataxie [280].

La prévention joue un rôle important. L'ingestion de graines cuites à l'autoclave ne présente pas de risque car cette méthode élimine la neurotoxine. Cette dernière est aussi détruite par une cuisson à ébullition de 25 minutes après trempage des graines une nuit entière dans de l'eau citronnée [170]. Si aucun traitement préventif n'est réalisé pour rendre les graines non toxiques, l'animal ne doit pas y être exposé.

La gesse odorante, *Lathyrus odoratus* L.

Botanique

Egalement dénommée le pois de senteur, la gesse odorante est une plante herbacée annuelle grimpante originaire d'Italie et de Sicile. Comme décrit précédemment pour la gesse commune, les feuilles sont composées et paripennées, et les deux folioles ovales sont terminées en vrilles. Les fleurs à corolle sont constituées de 5 pétales de couleur blanc, mauve, rose ou rouge [33,167,295].

Principes actifs toxiques

La plante contient des acides aminés toxiques, les mêmes que la gesse commune, à savoir l'acide β -*N*-oxalyl-L- α , β -diaminopropionique (ODAP), également dénommé β -*N*-oxalylamino-L-alanine (BOAA) [37].

Cependant la molécule responsable de la maladie osseuse dénommée ostéolathyrisme est le β -aminopropionitrile (BAPN) [19].

Les BAPN sont présents dans les espèces du genre *Lathyrus* responsables de lésions osseuses, mais absentes dans celles responsables de neuropathyrisme [19].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les graines renferment principalement des BAPN, mais aussi des BOAA. Les teneurs en BAPN dans les graines sèches sont comprises entre 0,058 et 0,16% [19].

Doses toxiques

Elle n'est pas définie mais des signes d'intoxication peuvent apparaître dès l'ingestion de nourriture contenant 50% de graines de gesse odorante. Les jeunes animaux en croissance sont plus sensibles que les adultes [19,195].

Phénomènes physiopathologiques

Les BAPN inhibent la réaction initiale qui permet la formation du lien entre le collagène et l'élastine du tissu conjonctif en inhibant une enzyme, la lysyl-oxydase. Celle-ci permet la synthèse d'aldéhydes, la lysine et l'hydroxylysine, à partir de dérivés lysyl et hydroxylysyl, respectivement. Ce sont les aldéhydes qui peuvent se lier et permettre le lien entre l'élastine et

le collagène [19]. Aussi, les fibres de collagènes sont plus fines chez les animaux intoxiqués, ce qui augmente leur fragilité [195] (Figure 13).

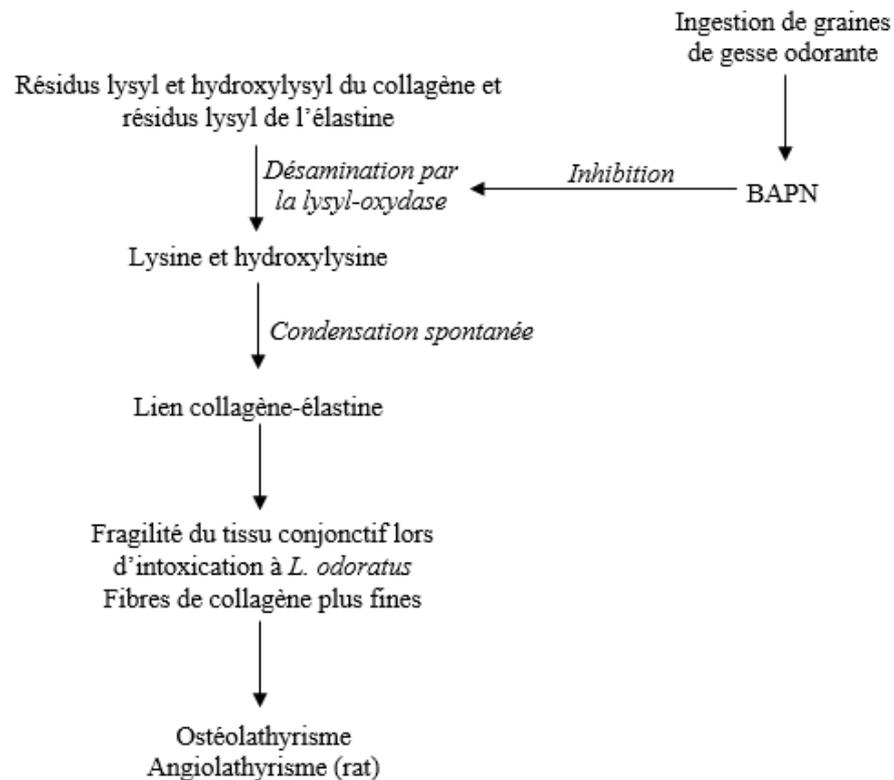


Figure 13. Mécanisme physiopathologique conduisant à l'ostéolathyrisme

Adapté de [19,195]

BAPN : *β-aminopropionitrile*

Chez le rat, il a été observé de l'anévrisme aortique en plus des lésions osseuses. L'effet des molécules toxiques de la gesse sur les tissus vasculaires est appelé angiolathyrisme. Cet effet n'a pas été rapporté chez les cobayes [19].

Tableau clinique

Les cobayes intoxiqués par la gesse odorante présentent une perte de poids ainsi que les signes typiques d'ostéolathyrisme, à savoir une luxation articulaire, et une déformation de la colonne vertébrale. Celle-ci est caractérisée par de la cyphose (accentuation de la courbure dorsale formant un dos plus arrondi) ou de la cyphoscoliose (déviation latérale de la colonne vertébrale et accentuation de la courbure dorsale). En cas d'ingestion prolongée de la plante toxique, ces modifications peuvent être suivies d'une paralysie des membres postérieurs et de déformations dentaires. Les troubles nerveux ne sont toutefois pas toujours observés chez les cobayes adultes [19,195]. De la mortalité est rapportée chez le rat [19].

Lésions histopathologiques

Les lésions histopathologiques n'ont pas été décrites chez le cobaye. Chez le rat, des modifications des plateaux épiphysaires ont été décrites avec : prolifération des cellules du cartilage et zone de calcification irrégulière du cartilage, retard dans l'ossification endochondrale ou encore perte de cohésion de la matrice cartilagineuse. Des lésions de proliférations fibroblastiques et de dégénérescence des fibres élastiques ont été rapportées [19].

Traitement et pronostic

Aucun traitement spécifique n'existe. Les jeunes animaux présentent un retard de croissance [195], et il a été observé un arrêt de la cyphose lorsque l'ingestion de graines de gesse odorante cesse [19].

FAMILLE DES HYACINTHACEAE

Le sekanama, *Urginea sanguinea* Schinz.

Botanique

Le sekanama, nom vernaculaire africain d'*Urginea sanguinea* Schinz., est une plante à bulbe anciennement classée dans la famille des Liliaceae sous le nom d'*Urginea burkei* Bak et maintenant classée dans la famille des Hyacinthaceae. Elle se trouve en Afrique du Sud où elle est connue pour intoxiquer les ruminants. Cette plante à bulbe possède une unique inflorescence d'environ 30 cm de hauteur visible au printemps, avant que les feuilles ne sortent (en septembre-novembre pour l'hémisphère sud). Elle est constituée de nombreuses petites fleurs blanches ou crème avec une ligne médiane marron sur chaque pétale. Le bulbe est en forme de poire, brun rougeâtre, de 15 cm de diamètre, et il se trouve juste sous la surface du sol. Les feuilles sont gris-vertes et sortent après la floraison. Elles mesurent 30 cm de long sur 2,5 cm de large [209].

Principes actifs toxiques

La plante renferme des bufadiénolides, des hétérosides à action similaire aux digitaliques. D'abord dénommée transvaaline, la molécule toxique a en fait été identifiée comme étant du scillarène A. Son hydrolyse conduit à la formation de proscillaridine A [209,286].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

L'ensemble de la plante est toxique, mais les plus fortes concentrations en bufadiénolides se trouvent au niveau du bulbe. La teneur en scillarène A dans les bulbes varie entre 0,01 et 0,05% de la matière fraîche selon le moment où est ramassé le bulbe [209]. Les feuilles sont moins toxiques que les fleurs et ces dernières ne sont plus toxiques à maturité [209].

La plante sèche est encore toxique, et les feuilles sèches conservent leur toxicité pendant au moins un an. A l'inverse, le bulbe sec perd sa toxicité s'il est laissé au soleil pendant plusieurs jours [209].

Doses toxiques

Elle n'est pas établie chez les cobayes. Chez le rat, 40 mg/kg de la plante provoquent des signes d'intoxication, voire la mort de certains individus [209].

Phénomènes physiopathologiques

La physiopathologie est la même que celle de la scille maritime et ne sera pas détaillé ici (cf page 117) [209].

Tableau clinique

Les cobayes intoxiqués présentent des signes d'intoxication aux digitaliques, comme lors d'intoxication à la scille maritime, à savoir [132,133,209] :

- Des troubles digestifs caractérisés par des douleurs abdominales et de la diarrhée ;
- Des troubles cardiovasculaires avec une bradycardie, une diminution de l'intensité des contractions cardiaques, des arythmies et des blocs auriculo-ventriculaires ;
- Une augmentation de la diurèse (observée chez le chat et le rat) ;
- Des troubles nerveux avec une paralysie des membres, des trémulations musculaires et des convulsions ;
- Une tachypnée ;
- La mort de l'animal peut survenir en quelques heures selon la quantité ingérée.

Traitement et pronostic

Le traitement et le pronostic sont les mêmes que pour la scille maritime [132,133,209].

FAMILLE DES LILIACEAE

Le colchique d'automne, *Colchicum autumnale* L.

Botanique

Aussi appelé safran des prés ou tue-chien, le colchique d'automne est une plante herbacée pérenne retrouvée dans les prairies dans toute l'Europe. Les feuilles sont linéaires et oblongues, allant jusqu'à 40 cm de long et sont issues d'un bulbe ovoïde de 5 cm. Elles sont vertes et leurs nervures sont parallèles. Les fleurs, visibles en septembre-octobre, sont rose-violet et le périanthe est en forme de long tube pouvant mesurer jusqu'à 15 cm. Elles ne sont jamais présentes en même temps que les feuilles [37].

Principe actif toxique

La toxicité de la plante, et notamment de son bulbe, est due à un alcaloïde dérivé de la troponone, la colchicine [107,320].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Toutes les parties de la plante sont toxiques, bien que la colchicine soit plus concentrée dans le bulbe et les graines [197]. Les teneurs totales en alcaloïdes sont comprises entre 0,3 et 1,2% dans les graines, et entre 0,2 et 0,6% dans le bulbe [37]. Les feuilles contiennent de 0,07 à 2% de colchicine [107], les graines entre 0,3 et 0,8% et les fleurs 0,1% [37].

La colchicine est résistante à la chaleur, la dessiccation ne permet donc pas d'abolir la toxicité de la plante [197].

Doses toxiques

La dose toxique est variable mais reste faible ; des auteurs ont défini une dose létale de colchicine en 24-48 heures de 0,8 mg/kg, bien que certains animaux survivent en ingérant cette dose [103]. La dose létale des feuilles fraîches chez le cobaye est estimée à 12 g/kg [197].

La demi-vie de la colchicine est de 10 à 16 heures et 50% de la colchicine plasmatique est liée aux protéines. L'excrétion de la colchicine et de ses métabolites est principalement urinaire et biliaire. Les fortes concentrations biliaires favorisent un cycle entéro-hépatique et donc les troubles intestinaux dus à une toxicité chronique [103].

Phénomènes physiopathologiques

La colchicine est un antimitotique qui bloque les mitoses en métaphase et inhibe la polymérisation des tubulines. Les cellules de l'intestin grêle sont donc les plus concernées par l'action de la colchicine à cause de leur rapidité de renouvellement [320].

La diarrhée serait due à l'atrophie des villosités et non pas aux lésions cellulaires des cryptes décrites ci-dessous [320].

Tableau clinique

Contrairement aux rats et souris, les cobayes présentent un tableau clinique qui se rapproche de celui décrit chez les bovins, les chevaux et les singes. Un état de dépression est observé, ainsi que de la diarrhée et une faiblesse musculaire. Les signes cliniques apparaissent quelques heures après l'ingestion du bulbe [320].

Lésions histopathologiques

A l'examen post-mortem, une congestion de la séreuse du tube digestif est rapportée.

L'examen histopathologique révèle une atrophie villositaire associée à une fusion de ces villosités dans l'intestin grêle. Les cryptes épithéliales sont détruites et une destruction cellulaire de l'épithélium digestif est visible, traduite par une caryopycnose, une caryorrhexie et des cellules en arrêt de mitose [320].

Traitement et pronostic

Il est conseillé de réaliser des administrations répétées de charbon activé pour interrompre le cycle entéro-hépatique de la colchicine. Le seul traitement spécifique décrit consiste en l'administration d'anticorps monoclonaux anti-colchicine. Des soins intensifs de soutien et l'administration de G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) peuvent faciliter la récupération de l'animal [37,103].

Dans tous les cas le pronostic est sombre.

L'oignon, *Allium cepa* L.

Botanique

Originnaire d'Asie centrale, l'oignon est une plante herbacée annuelle ou bisannuelle largement cultivée pour l'utilisation culinaire des bulbes [179].

Le bulbe est sphérique ou plus ou moins aplati et porte à sa base des racines blanchâtres. Les feuilles d'oignon issues de la partie supérieure du bulbe peuvent mesurer jusqu'à 1 m. Elles sont vertes, glabres, cylindriques et forment un creux au centre de ce cylindre. La tige florale est dressée, creuse, et porte à son extrémité une inflorescence en ombelle sphérique. En effet, les fleurs sont petites (3 à 4 mm de long), blanches verdâtres, et sont regroupées par cinquante à plusieurs centaines en ombelle. Elles formeront des graines d'à peine quelques millimètres noires et anguleuses [148,241].

Principes actifs toxiques

Des dérivés soufrés sont responsables de la toxicité de l'oignon en agissant sur les érythrocytes. Il a d'abord été pensé que la toxicité était uniquement due aux sulfoxydes de S-alk(en)yl-cystéine contenus dans le bulbe frais qui permettent la formation de *n*-propyle disulfide et de diméthyle disulfide, mais d'autres composés soufrés entrent en jeu, à savoir les disulfures de dipropényle (les 1- ou 2-propényle) et le *n*-propyle-thiosulfate de sodium. Le disulfure de di(1-propényle) serait le composé le plus toxique : il est hémolytique à la dose de 250 $\mu\text{mol/kg/j}$ chez le rat lorsqu'il est administré par voie orale [37,107,179,256,293]. Tous ces composés sont responsables d'une anémie hémolytique associée à de la méthémoglobinémie [37].

L'oignon contient aussi des tulipalines (des méthylène-butyrolactones) aux propriétés allergisantes [107].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les composés soufrés sont principalement contenus dans le bulbe, mais aussi dans les parties aériennes de la plante [37,107].

Le bulbe sec contient toujours les molécules responsables de l'anémie [259], et la cuisson atténue sans l'éliminer la toxicité de la plante [179].

Dose toxique

La dose toxique est comprise entre 5 et 10 g/kg d'oignon frais chez les carnivores domestiques. Le cobaye est moins sensible que le chien, la dose toxique est donc un peu plus élevée [179].

Phénomènes physiopathologiques

Les dérivés soufrés induisent une oxydation de l'hémoglobine qui conduit à la formation de corps de Heinz et de méthémoglobine, ainsi qu'une oxydation des lipides membranaires à l'origine d'une hémolyse intravasculaire. Ceci est la conséquence d'une réduction de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) qui intervient dans la voie des pentoses phosphates et permet la régénération de NADPH. Ce dernier est nécessaire pour la formation de glutathion réduit (GSH) et l'élimination des produits d'oxydation comme l'eau oxygénée H_2O_2 (Figure 14).

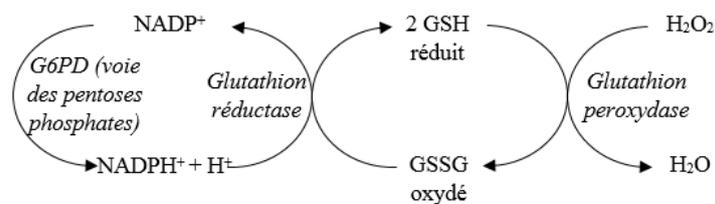


Figure 14. Réactions enzymatiques permettant la formation de glutathion réduit et oxydé

Adapté de [42,101]

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase ; *GSH* : glutathion réduit ; *GSSG* : glutathion oxydé ; H_2O_2 : eau oxygénée

La présence de radicaux libres issus de l'oxygène provoque un stress oxydatif sur les acides gras polyinsaturés des membranes érythrocytaires, ce qui induit une augmentation du malondialdéhyde (MDA, un des marqueurs de l'oxydation des lipides). Le MDA et l' H_2O_2 induisent l'oxydation du groupement sulfhydryle (-SH) de l'hémoglobine. Il en résulte la formation de méthémoglobine, ainsi que de l'hémoglobine dénaturée dont l'accumulation intra-érythrocytaire constituera les corps de Heinz.

De plus, l'oxydation des membranes induit une perte de fluidité membranaire ainsi qu'une déformation des globules rouges, conduisant à leur hémolyse [179,256,293] (Figure 15).

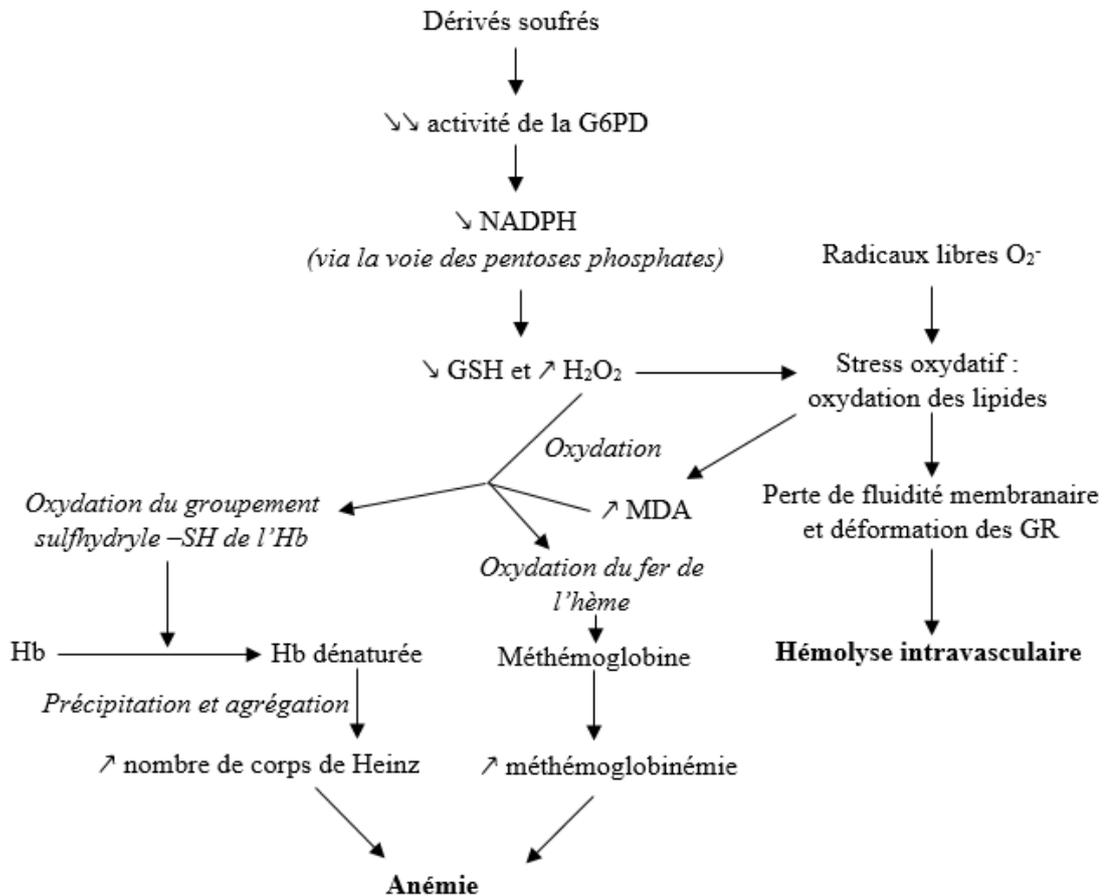


Figure 15. Hématotoxicité des dérivés soufrés contenus dans l'oignon

Adapté de [179,256,293]

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase ; GSH : glutathion réduit ; GR : globules rouges ; MDA : malondialdéhyde ; Hb : hémoglobine ; corps de Heinz : inclusions intraérythrocytaire d'Hb oxydée

Tableau clinique

Les signes d'intoxication apparaissent quelques jours après ingestion et peuvent évoluer sur deux semaines. L'ingestion de bulbe chez le cobaye conduit à une diminution du nombre d'érythrocytes proportionnelle à la quantité d'oignon ingérée (réduction de 5 à 3,5 millions/mm³, pour des valeurs usuelles comprises entre 4 et 7 millions/mm³ [143]) ainsi qu'une anémie hémolytique traduite cliniquement par une pâleur des muqueuses, un abattement et des urines foncées. Une tachycardie et une tachypnée peuvent être observés selon le degré d'intoxication. La mort survient en une vingtaine de jours si l'animal continue d'ingérer de fortes doses [179,259].

L'analyse sanguine révèle la présence de corps de Heinz dès les 24 heures suivant l'ingestion de l'oignon, puis une diminution du nombre d'érythrocytes et de l'hémoglobinémie. La méthémoglobinémie est augmentée surtout lors d'intoxication sévère [179,256].

En ce qui concerne les principes toxiques allergisants, une dermatite de contact pourrait être observée chez les cobayes mais, bien que sensibles aux tulipalines, les cobayes sont protégés par leurs poils [107,142].

Traitement et pronostic

Le traitement spécifique consiste en l'administration de vitamine C ou de bleu de méthylène afin de réduire la méthémoglobine. Ceci a déjà été discuté dans la partie « traitement » concernant l'indigotier sauvage, il est donc conseillé de s'y reporter pour les recommandations pratiques (page 90).

Un traitement symptomatique est nécessaire, avec notamment une perfusion qui vise à corriger l'état de choc mais aussi à prévenir toutes lésions rénales secondaires à l'hémoglobinurie. Une transfusion peut être nécessaire si l'anémie est sévère.

En l'absence d'anémie sévère, le pronostic est favorable [107,119,179,256].

L'ail, *Allium sativum* L.

Botanique

L'ail est une plante herbacée originaire d'Asie. Il est constitué d'un bulbe d'environ 4 cm contenant des gousses (appelées caïeux) et d'une tige cylindrique avec des feuilles linéaires engainantes et lisses. Les fleurs sont organisées en ombelle, elles sont blanches ou rougeâtres [126].

Principes actifs toxiques

Comme pour l'oignon, la toxicité est due à des composés soufrés. Le principal est l'alliine, ou sulfoxyde de S-allyl-L-(+)-cystéine, retrouvé dans l'ail frais. Celui-ci est dégradé en allicine suite au broyage de la plante, le composé responsable de l'odeur de l'ail, qui formera, une fois oxydé à l'air, le disulfure de diallyle [126].

Cette dernière molécule et l'allicine sont sensibilisants chez le cobaye, provoquant une irritation cutanée [234], de même que l'allylmercaptan et l'allylméthyle sulfure, deux autres composés isolés de l'ail [31,234]. De plus, l'ail, comme d'autres plantes du genre *Allium*, contient des tulipalines potentiellement responsables de dermatite de contact [107].

Certains composés ont des activités anti-thrombotiques *in vitro*, à savoir l'allicine, l'adénosine ainsi que les ajoènes. Ces effets ne sont cependant pas observés *in vivo* à cause de la rapidité de dégradation des deux premiers composés et de la faible quantité des ajoènes [2].

Les sulfoxydes de S-alk(en)yl-cystéine et le *n*-propyle thiosulfate de sodium contenus dans l'ail sont des agents qui participent aux lésions oxydatives des globules rouges et de l'hémoglobine. Le 2-propényle thiosulfate de sodium est aussi considéré comme étant l'un des agents inducteurs d'hémolyse [321].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les composés soufrés sont retrouvés à des teneurs allant de 0,5 à 1,3% dans la plante [126]. La teneur en alliine dans l'ail frais est de 5 à 14 mg/g mais elle est restée présente dans la plante séchée ou cuite [2]. D'après certains auteurs, l'allicine représente environ 3% de la matière fraîche [126] ; d'autres estiment que l'alliinase, l'enzyme présente dans l'ail et qui agit lorsque

l'ail est broyé ou mastiqué en séparant l'alliine en plusieurs composés dont l'allicine, permet la formation de 3,7 mg d'allicine par gramme de matière fraîche [2].

Dose toxique

Elle n'est pas connue chez le cobaye. Chez le chien, l'administration intra-gastrique de 5 g/kg d'ail pendant sept jours consécutifs conduit à une hémolyse [193].

Phénomènes physiopathologiques

Contrairement à l'oignon, la formation de corps de Heinz et de méthémoglobine ne sont pas les principaux mécanismes causant l'hémolyse induite par l'ail. Celle-ci serait majoritairement consécutive à la formation d'eccentrocytes qui est permise par l'oxydation de la membrane érythrocytaire par les composés soufrés (Figure 16). Les eccentrocytes sont des hématies dans lesquelles l'hémoglobine est concentrée à un pôle de la cellule et la face interne cytoplasmique de la membrane adhère au feuillet externe, ce qui les rend sphériques et rigides et donc plus susceptibles d'être phagocytés par le système mononucléé [193,321].

L'oxydation de la membrane érythrocytaire a aussi pour conséquence la formation de corps de Heinz. Les érythrocytes qui en contiennent sont moins déformables que ceux qui n'en ont pas, ce qui a pour conséquence une séquestration dans la rate ou une phagocytose par les macrophages.

L'hémolyse consécutive à ces phénomènes induit une augmentation du nombre de réticulocytes dans le sang, associée à une diminution du GSH (glutathion réduit) qui participe à l'utilisation de radicaux libres [193,321].

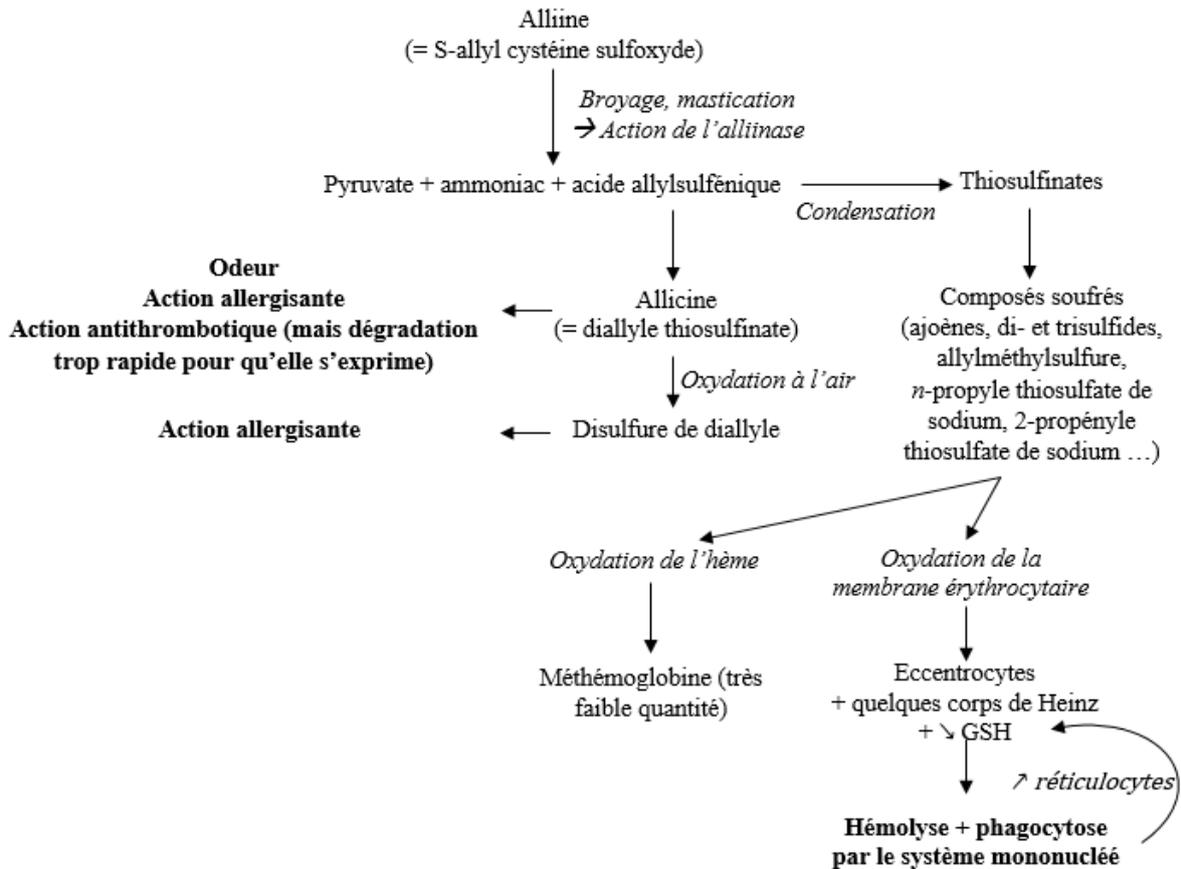


Figure 16. Formation des composés soufrés de l'ail et toxicité

Adapté de [2,126,193,194,321]

GSH : glutathion réduit

Tableau clinique

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'ingestion d'ail par le cobaye, mais les composés sont proches de ceux retrouvés dans l'oignon et le cochon d'Inde y est sensible (cf l'oignon, page 108). Il est donc possible de s'attendre à observer l'anémie hémolytique décrite dans d'autres espèces. Chez le chien, l'intoxication à l'ail provoque une anorexie, de la diarrhée et des signes d'anémie hémolytique, à savoir une pâleur des muqueuses et une coloration sombre des urines. Le sang veineux est aussi très foncé [321].

Bien que décrite expérimentalement chez les cochons d'Inde, la réaction cutanée allergique consécutive à l'allicine ou au disulfure de diallyle semble être peu probable chez cette espèce du fait de la présence du pelage [234].

Traitement et pronostic

Il n'existe pas de traitement spécifique. Les recommandations qui concernent l'oignon peuvent être appliquées lors d'intoxication à l'ail, à savoir l'administration de vitamine C, un traitement symptomatique, avec éventuellement une transfusion si nécessaire.

Chez le chien, il est recommandé l'administration de vitamine E pendant 3 semaines pour ses effets antioxydants. Elle protège la membrane érythrocytaire des lésions oxydatives induites par le peroxyde d'hydrogène [321].

La scille maritime, *Urginea maritima* L. Baker

Botanique

La scille maritime, urginée maritime, squille ou oignon de mer, est une plante à bulbe retrouvée dans les régions méditerranéennes. Les feuilles, lancéolées et dressées, poussent de l'automne au printemps et sèchent en fin de printemps, les réserves étant dans le bulbe pour les mois les plus chauds en été. Les fleurs blanches n'apparaissent pas avant la sixième année et sont présentes de août à octobre, elles forment un épi serré en fin d'été [107,302].

Principes actifs toxiques

La scille maritime renferme des glycosides cardiotoxiques, des bufadiénolides, dont le composé majoritaire est le scilliroside, utilisé comme rodenticide depuis le XIII^{ème} siècle. Bien que de nombreux glycosides et aglycones aient été identifiés, les autres principaux bufadiénolides sont le scillarène A, la proscillaridine A, la gammabufotaline, la désacétylscilliroside, et la scillirosidine [107,134,303]. Cette dernière molécule est plus toxique que le scilliroside dont elle dérive sous l'action des β -glucosidases du tractus digestif [82,302].

Le scilliroside a des propriétés émétiques [134]. La toxicité est particulièrement visible chez les rongeurs, probablement à cause de leur incapacité à vomir. Cependant, certaines espèces ne pouvant pas vomir sont résistantes à l'intoxication par cette plante (les poulets), ce qui suggère que l'incapacité à vomir ne soit pas le seul élément rendant l'oignon de mer très toxique chez les cobayes [107,199]. Certains auteurs suggèrent que le métabolisme des micro-organismes du tube digestif est l'élément expliquant les différences de sensibilité. Les bactéries produisant des β -glucosidases peuvent couper des groupements glucidiques des molécules, les rendant plus absorbables [20].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les plus fortes concentrations en bufadiénolides sont retrouvées dans le bulbe. Les teneurs sont comprises entre 0,15 et 2,4% et peuvent s'élever jusqu'à 3% [20,107,242].

Le scilliroside, molécule thermostable [134], est présent dans toutes les parties de la plante mais majoritairement dans le bulbe. Les concentrations dans le bulbe y sont les plus élevées en fin d'été juste avant un épisode de dormance et ne varient pas avec l'âge de la plante, allant jusqu'à 0,53% de la matière sèche. Les feuilles fraîches et les pédoncules floraux contiennent de faibles

teneurs en scilliroside (proches de 0,04% de la matière sèche) et n'en renferment presque plus une fois secs [303].

Doses toxiques

L'absorption par voie orale des glycosides de la scille est comprise entre 25 et 50% [20].

La dose toxique chez le cobaye de la poudre de bulbe de scille maritime est comprise entre 400 et 500 mg/kg, mais de la mortalité a été observée dès 100 mg/kg [199].

Le bulbe de scille maritime fraîche a une dose toxique de 6 000 mg/kg chez le cobaye [199], et des extraits de scille maritime dilués dans de l'eau sont fatals pour les cobayes dès 200 mg/kg [199].

La dose toxique du scilliroside provoquant des signes d'intoxication chez les cobayes est de 1,28 mg/kg [303], et la DL₅₀ de 1 mg/kg [179].

Les rats femelles sont plus sensibles à la scille maritime et au scilliroside que les mâles. Cette particularité n'a pas été observée chez les souris et n'a pas été étudiée chez les cobayes [82].

Phénomènes physiopathologiques

Les hétérosides de la scille agissent sur le système cardiovasculaire et sur le système nerveux central, provoquant des convulsions et la mort par des mécanismes similaires aux digitaliques [303].

Ils inhibent l'isoforme α_1 de la pompe Na^+/K^+ ATPase du muscle cardiaque, ce qui induit une hyperkaliémie et les troubles cardiovasculaires observés [20,114,178]. Les détails du mécanisme des hétérosides cardiaques ont été décrits pour le laurier jaune (page 55) et sont repris dans la figure 17. L'action sur le système nerveux central est due à l'action directe des hétérosides cardiaques et aux modifications ioniques qu'ils engendrent. En agissant sur les pompes Na^+/K^+ ATPases présentes dans les neurones, les modifications des concentrations intracellulaires en sodium perturbent le métabolisme du glucose dans le cerveau. Les modifications de concentrations en sodium et en calcium influent aussi sur l'élimination du glutamate de la fente synaptique, ce qui induit des lésions neuronales. C'est pourquoi lors d'intoxication aux bufadiénolides des troubles nerveux sont observés [209].

Les pompes Na^+/K^+ ATPases aussi présentes dans les muscles lisses expliquent l'action des bufadiénolides sur le tractus digestif, avec une inflammation du tube digestif et des diarrhées [134,209].

Les hétérosides cardiaques non métabolisés peuvent subir un cycle entéro-hépatique, ce qui prolongera leur demi-vie. L'élimination de ces composés se fait principalement par deux voies : une élimination urinaire des composés non métabolisés (notamment le scilliroside) et une élimination par voie biliaire après conjugaison (principalement rapportée pour la proscillaridine A) [20,134,190].

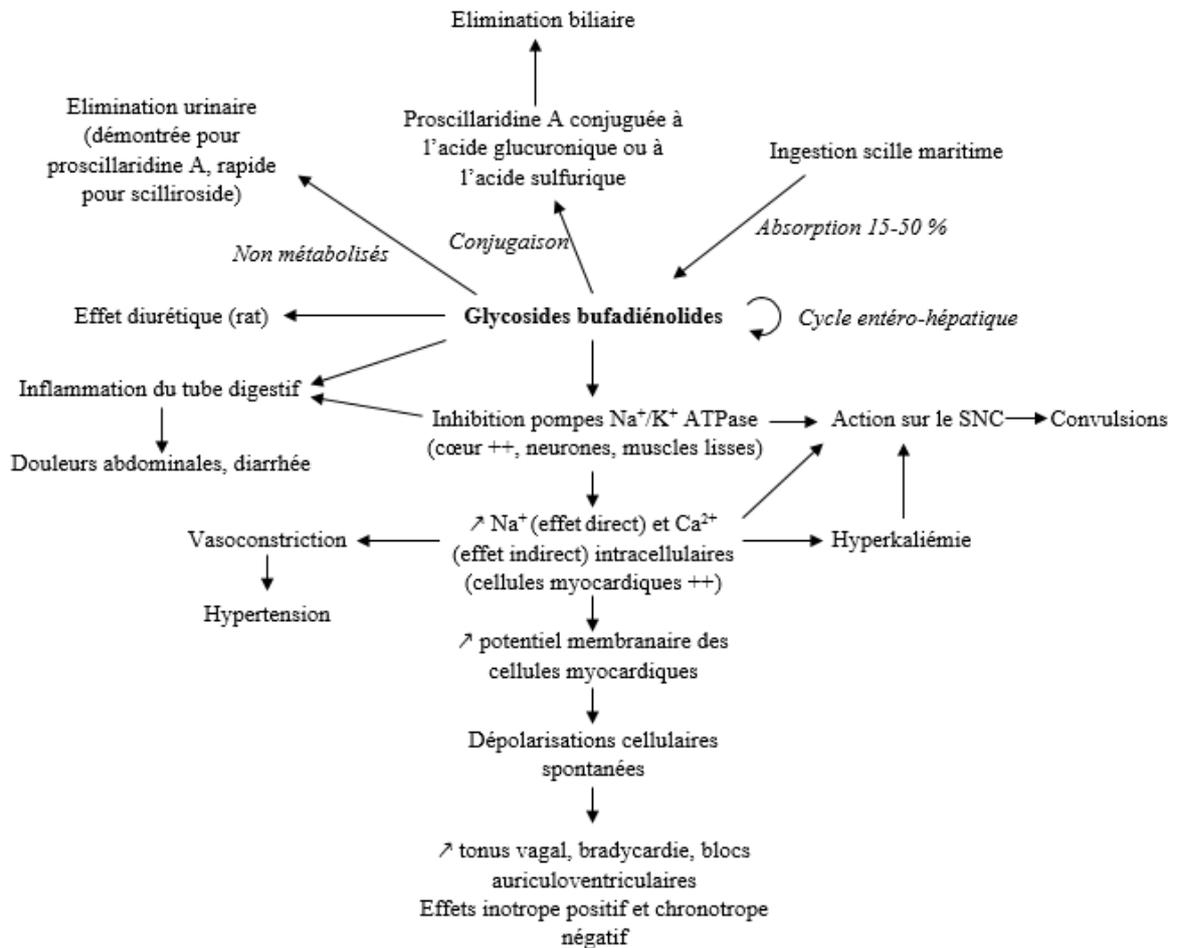


Figure 17. Toxicité des glycosides cardiaques de la scille maritime

Adapté de [20,82,114,134,178,190,209]

ATPase : adénosine triphosphatase ; SCN : système nerveux central ; ++ : majoritairement

Tableau clinique

Les signes d'intoxication sont visibles dans les 15 minutes à 6 heures suivant l'ingestion, et peuvent évoluer dans les 48 heures voire plus à cause du cycle entéro-hépatique [179,190]. Les signes cliniques sont ceux provoqués par des digitaliques, à savoir [119,132,199] :

- Des troubles gastro-intestinaux avec de la diarrhée et des douleurs abdominales ;
- Des convulsions ;

- Des troubles cardiovasculaires avec de l'arythmie cardiaque, une bradycardie, des blocs auriculoventriculaires et des extrasystoles pouvant conduire à la mort par arrêt cardiaque.

Chez le rat, des hypo- ou hyperkaliémies ont été rapportées [179].

Lésions histopathologiques

Le tableau nécropsique n'est pas spécifique de l'intoxication et révèle en général des lésions de gastro-entérite [99].

Traitement et pronostic

Le traitement d'élimination est important, avec un lavage gastrique précautionneux chez le cobaye [78] puis plusieurs administrations de charbon activé pour rompre le cycle entéro-hépatique [190]. La fluidothérapie est utilisée pour forcer la diurèse et permettre l'élimination du principe toxique, et pour corriger les troubles ioniques, principalement la kaliémie. Il est conseillé d'utiliser un ECG pour suivre en continu les troubles cardiaques et les prendre en charge avec atropine ou glycopyrrolate contre la bradycardie, et lidocaïne ou phénytoïne contre les arythmies cardiaques [119,179]. Le propranolol, utilisé chez le chien contre les arythmies cardiaques, ne serait pas idéal dans le cas d'intoxication aux bufadiénolides, à cause de la bradycardie qu'il peut aggraver [201].

Des études proposent l'utilisation de fragments d'anticorps monoclonaux Fab-antidigoxine (dsFab) lorsque les troubles cardiaques sont trop importants, mais aucune étude n'a été réalisée chez les rongeurs et ce traitement est cher [114,190,261].

Un autre traitement a été proposé par certains auteurs, moins onéreux que l'administration de dsFab, la taurine. A la dose de 300 mg/kg en intra-péritonéale, elle réduit l'apparition d'arythmies ventriculaires, de bradycardie, de blocs cardiaques et d'arrêt cardiaque chez les cobayes intoxiqués aux bufadiénolides, et augmente les doses nécessaires pour provoquer la mort de l'animal. Ceci s'expliquerait par l'action de la taurine sur les canaux ioniques et principalement sur la régulation des concentrations intracellulaires en calcium. En effet, la taurine participe à la régulation des canaux Ca^{2+} voltage-dépendant en régulant les canaux sodium, l'antiport sodium-calcium et le cotransport sodium-taurine [201].

Le pronostic est très réservé lors d'intoxication avec de la scille chez le cobaye, notamment lorsque l'animal présente des troubles cardiaques. En l'absence de ces troubles, le rétablissement nécessite plusieurs jours [179].

FAMILLE DES LOGANIACEAE

Le jasmin jaune, *Gelsemium sempervirens* (L.) Jaume St.-Hill.

Botanique

Le jasmin jaune, jasmin de Caroline ou encore jasmin de Virginie est une plante grimpante retrouvée en Amérique du Nord et au Mexique comme plante ornementale. Ses feuilles ovales à lancéolées sont vert sombre, et les fleurs sont jaunes. Le rhizome mesure jusqu'au 20 cm de long, il est orange foncé à marron [81,107].

Principes actifs toxiques

Le faux jasmin contient des alcaloïdes dont le composé majoritaire est la gelsémine. D'autres alcaloïdes sont présents tels que la sempervirine, la gelséminine et la gelsémoidine. Ces deux derniers composés sont plus toxiques que la gelsémine [269].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Toute la plante est toxique, y compris le nectar. Le miel issu de cet arbre peut être toxique lui aussi [119,315].

Doses toxiques

Une dose de 10 mg d'hypochloride de gelsémine provoque des signes d'intoxication chez des cobaye de 450 g en moins d'une heure (soit 22 mg/kg), 3 mg d'hypochloride de gelséminine sont fatals en 30 minutes (soit 6,6 mg/kg) et 1,5 mg d'hypochloride de gelsémoidine sont fatals en 30 minutes (soit 3,5 mg/kg) [269]. La voie d'administration n'est toutefois pas précisée.

Chez les rats, la dose létale minimum par voie sous-cutanée de *Gelsemium sempervirens* (L.) Jaume St.-Hill. est comprise entre 0,10 et 0,12 µg/kg [81].

Phénomènes physiopathologiques

La gelsémine agirait au niveau de la moelle épinière, en se fixant aux récepteurs de la glycine, neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux. A forte concentration, la gelsémine réduit la fréquence des transmissions glycinergiques, ce qui pourrait expliquer l'action toxique de la molécule sur les muscles, provoquant les signes cliniques décrits ci-dessous [191].

De plus, la gelsémine, la sempervirine et la gelsémicine augmentent l'effet hypertensif de l'adrénaline et inhibent les cholinestérases du système nerveux et celles présentes dans le sang [81].

Tableau clinique

Dans les heures suivant l'intoxication, les cobayes présentent des troubles [48,81,269] :

- Cardiaques avec une bradycardie et une diminution de l'intensité des contractions cardiaques ;
- Nerveux et respiratoires caractérisés par une faiblesse musculaire initiale suivie de trémulations musculaires, de convulsions, une perte de coordination, des difficultés respiratoires et une mort par asphyxie consécutive à une paralysie des muscles respiratoires.

Lésions histopathologiques

Les cobayes intoxiqués au *Gelsemium* présentent à l'autopsie une congestion généralisée de tous les organes [81].

Traitement et pronostic

Aucun traitement spécifique n'existe. Un traitement symptomatique et de décontamination peut être mis en place [119].

FAMILLE DES MALVACEAE

Le cotonnier, *Gossypium* spp.

Botanique

Le cotonnier est un arbre cultivé pour l'industrie du tissu, et dont les graines et le tourteau de coton sont utilisés en alimentation animale [112].

Cette plante pérenne possède un système racinaire pivotant. Le feuillage est abondant et les feuilles sont plus ou moins glabres selon l'espèce. Les fleurs sont jaunes et les ovules formeront des graines délintées (c'est-à-dire dépourvues des fibres de coton) d'environ 0,10 g [207].

Principes actifs toxiques

La toxicité des graines de cotonnier est due majoritairement au gossypol, un pigment polyphénolique jaune insoluble dans l'eau. Seul le gossypol libre est toxique ; quand il est lié (notamment avec la lysine et l'arginine), le composé formé est stable [22,112,299].

D'autres pigments trouvés dans les glandes à pigments des cotylédons de la graine de cotonnier sont toxiques, telles que la gossypurpurine ou la gossyverdurine, mais leur toxicité est moindre par rapport au gossypol [91,200].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Le gossypol est présent dans les tiges, les feuilles et les bourgeons floraux, et les plus fortes concentrations sont retrouvées dans les graines [112]. Ces teneurs en gossypol varient selon les variétés de cotonnier. Les graines contiennent de 33,7 à 40,0% de gossypol et 0,95 à 3,15% de gossypurpurine (molécule issue du gossypol) [83], ou selon d'autres études, les graines entières contiennent entre 4 500 et 10 000 ppm de gossypol libre [299], voire plus de 34 000 ppm (34 g/kg) dans les graines de *Gossypium barbadense* L. [112]. Le gossypol libre est présent dans de petites glandes de la graine et des téguments [299].

Les concentrations en gossypol dans la plante sont plus élevées en saison de pluie, et plus faibles quand les températures sont élevées [112].

Les graines toxiques sont ingérées lorsqu'elles sont mélangées à la ration des animaux [112].

Doses toxiques

Les cobayes sont plus sensibles que les chiens, rats et poules, tout comme les porcs et les lapins. Parmi les rongeurs et lagomorphes, les plus sensibles sont les cobayes, suivis des lapins, des souris et enfin des rats [22,83]. Les DL₅₀ du gossypol et de la gossypurpurine sont comprises chez les cobayes entre 280 et 300 mg/kg [83].

Les molécules dérivées du gossypol, à savoir le diaminogossypol (DL₅₀ chez le rat de 3,27 g/kg), la gossypurpurine (DL₅₀ chez le rat de 6,68 g/kg) et la gossyverdurine (DL₅₀ chez le rat de 0,66 g/kg) sont beaucoup moins toxiques que leur précurseur [91,200].

Phénomènes physiopathologiques

Après absorption, le gossypol s'accumule dans le foie et dans les reins. Il peut passer dans la bile et être ensuite éliminé dans les fèces sous forme conjuguée. Il peut aussi, à plus faible dose, être excrété par voie urinaire et dans l'air expiré [112,297] (Figure 18).

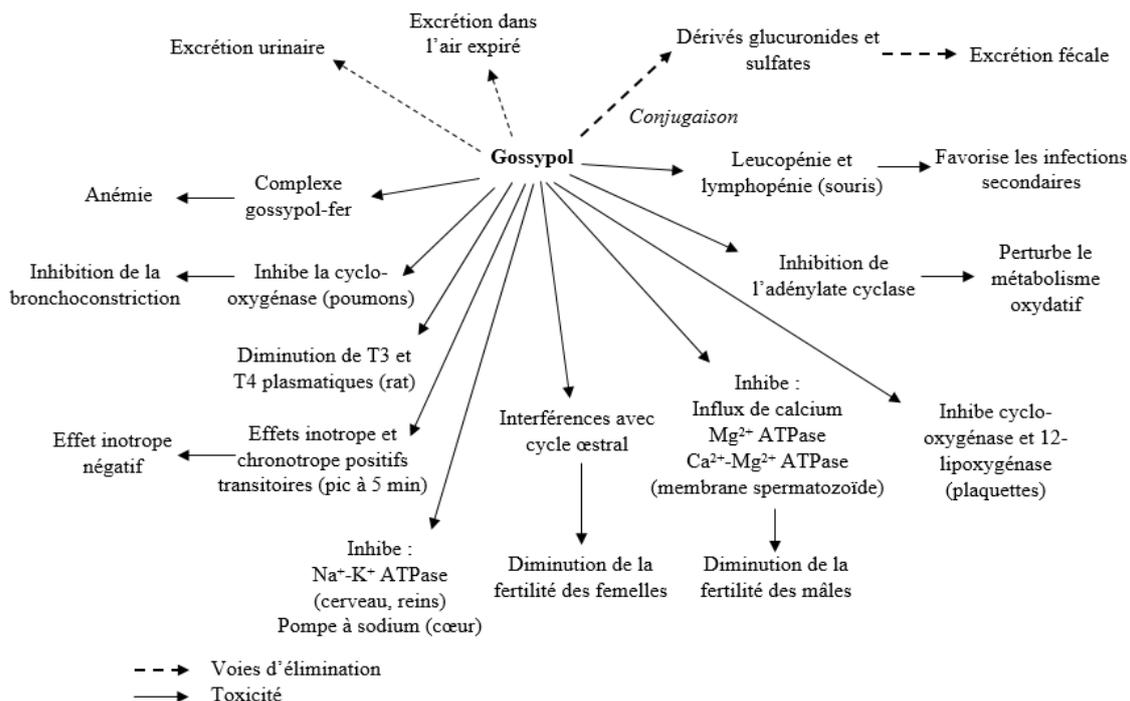


Figure 18. Toxicité et voies d'élimination du gossypol

Adapté de [112,297,323]

Le gossypol libre réagit avec des minéraux et des acides aminés, et il inhibe aussi l'activité de nombreuses enzymes, ce qui a plusieurs conséquences [112,297,323] (Figure 18) :

- La formation d'un complexe gossypol-fer empêche l'absorption du fer, qui n'est alors plus disponible pour l'érythropoïèse ; il en résulte une anémie lors d'intoxication chronique ;

- L'inhibition de la cyclo-oxygénase conduit à une inhibition de la bronchoconstriction par diminution de la synthèse de prostaglandines ;
- Le gossypol agit sur le métabolisme thyroïdien et il en résulte une diminution des concentrations plasmatiques en T3 et T4 chez le rat ;
- Une hépatotoxicité a été décrite chez les rats avec dégénération des hépatocytes et présence d'ascite ;
- Un effet inotrope négatif est observé, consécutif à une phase transitoire de quelques minutes avec effet inotrope et chronotrope positif ;
- Au niveau de la membrane des spermatozoïdes, l'inhibition de l'influx de calcium, de l'activité de la Mg^{2+} -ATPase et de la Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase conduisent à une diminution de la motricité et de la viabilité des spermatozoïdes, et donc de la fertilité des mâles ;
- Le gossypol interfère avec le cycle œstral des femelles de rongeurs ;
- Chez les souris, le gossypol induit une leucopénie et une lymphopénie, affectant ainsi le système immunitaire de l'animal ;
- A forte concentration, le gossypol inhibe l'adénylate cyclase et donc la régénération d'énergie dans le métabolisme oxydatif.

Tableau clinique

Lors d'intoxication au gossypol l'animal présente une chute de l'appétit, de l'apathie, une détresse respiratoire ainsi que des troubles du rythme cardiaque. La mort est due, dans le cas d'intoxication aiguë, à un œdème pulmonaire [22].

Lors d'intoxication chronique, l'animal présente de l'anorexie, une perte de poids et une cachexie [22]. Ces signes d'intoxication peuvent survenir après 1 à 3 mois d'ingestion [112].

Il a été rapporté chez plusieurs espèces une infertilité consécutive à l'intoxication aux graines de cotonnier. Chez le cobaye, il a été montré une diminution voire un arrêt de la motricité des spermatozoïdes proportionnels à la concentration de gossypol, ainsi qu'une diminution des réactions acrosomiques (libération du contenu de l'acrosome) et une inhibition de la capacitation des spermatozoïdes. Ce dernier effet est réversible à la suite de l'arrêt de l'exposition au toxique [277].

Lésions histopathologiques

Le tableau lésionnel est décrit chez d'autres espèces animales (veau, porc, rats, souris) avec : présence d'ascite, œdème viscéral, congestion hépatique et nécrose hépatocytaire, lésions rénales et lésions de pneumonie [22,112].

Traitement et pronostic

En l'absence de signes cardio-respiratoires, le pronostic est favorable même lors d'intoxication aiguë. Lors d'ingestion chronique, les séquelles observées concernent principalement l'infertilité de l'animal [112].

Il n'y a pas de traitement spécifique, et la prévention est importante. Les graines de cotonnier peuvent être traitées au préalable afin de réduire la quantité de gossypol libre (ajout de sulfate de fer, traitement par la chaleur...) [112,299].

FAMILLE DES MELIACEAE

Le margosier, *Azadirachta indica* A. Juss.

Botanique

Egalement nommé Lilas sacré, Neem (Neem tree en anglais) ou encore Azédarach d'Inde, le margosier est un arbre originaire d'Inde, du Pakistan et du Bangladesh, mais est retrouvé aujourd'hui dans beaucoup de régions tropicales et subtropicales. Il a été importé en Afrique notamment, à cause de ses capacités de résistance à la sécheresse [167,250]. Il mesure en moyenne 15 mètres mais peut atteindre 30 mètres de hauteur. Son feuillage forme une large couronne de 10-20 mètres de diamètre. Les feuilles vertes alternes sont pennées et mesurent de 20 à 40 cm de long. Les inflorescences mesurent 30 cm de long et sont composées de multiples fleurs blanches ou jaune pâle. Les fruits sont des drupes de 2 cm vertes ou jaunes qui deviennent pourpres à maturité [230].

Principes actifs toxiques

Les composés responsables de la toxicité du margosier sont mal connus. De nombreux composés ont été identifiés dans la plante, notamment ceux qui ont des effets bénéfiques (antifongique, antibactérien, action contre la malaria ...) et ceux qui ont des propriétés insecticides, mais peu d'études concernent les molécules impliquées dans la toxicité, chez les mammifères.

Il semblerait que la nimbolide et l'acide nimbique peuvent causer la mort par modification de la pression artérielle, dysfonctionnement rénal, intestinal et hépatique. La vépacide, retrouvée dans l'huile des graines, pourrait être impliquée dans la toxicité. La présence d'aflatoxine sur les graines seraient aussi en cause [29]. Enfin, la plante contient du cyanure d'hydrogène à hauteur de 19,89% [12].

L'huile contient de la nimbidine qui lui confère son amertume [250]. Cette molécule est présente dans l'ensemble des parties de la plante, mais n'est cependant pas toxique [237]. De même, l'azadirachtine contenue dans la plante n'est pas toxique [249].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les feuilles sont toxiques, qu'elles soient fraîches ou sèches. L'huile issue des graines est aussi toxique [5,250].

Doses toxiques

Des signes de toxicité sont apparus lors d'administration orale d'extraits aqueux de feuilles allant de 50 à 200 mg/kg *per-os* chez le cobaye, associée à de la mortalité pour les doses les plus élevées [5]. Une bradycardie est observée chez les cobayes après administrations orales successives de 50 mg/kg sur une période allant jusqu'à huit semaines [5,29]. De la mortalité a été observée chez des cobayes suite à l'administration intraveineuse d'extraits aqueux de feuilles à des doses supérieures à 40 mg/kg de PV [29] ainsi que suite à l'ingestion d'extraits aqueux de feuilles à des doses supérieures à 200 mg/kg de PV [5,250]. Les doses létales ont été évaluées chez d'autres espèces animales :

- La DL₅₀ par voie orale chez les souris a été établie à 13 g/kg [250] ;
- La DL₅₀ de l'huile de graine de margosier chez le rat est de 14,1 mL/kg [30].

Phénomènes physiopathologiques

Les phénomènes physiopathologiques sous-jacents sont mal connus. Certaines molécules ont été étudiées et leur mécanisme est connu [29] :

- La nimbolide et l'acide nimbique provoquent une dysfonction rénale, intestinale et hépatique, ainsi qu'une diminution soudaine de la pression artérielle à des doses létales ;
- La vépacide inhibe l'acétylcholinestérase, la Na⁺-K⁺ ATPase et la Ca²⁺ ATP-ase, et augmente l'activité de la Mg²⁺ ATPase dans les cerveaux des rats. Toujours chez les rats, cette molécule provoque une augmentation des phosphatases acides dans le sérum, les reins, les poumons, et une élévation des phosphatases alcalines dans le foie [248].

En plus de ces éléments qui ont été étudiés, plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la toxicité du margosier [29] :

- Des composés contenus dans l'huile des graines perturberaient la phosphorylation oxydative dans les mitochondries, conduisant à une inhibition de la chaîne respiratoire. Ils réduiraient aussi la quantité d'acétyl-coenzyme A et d'ATP dans les mitochondries ;
- L'aflatoxine pourrait aussi être impliquée dans la toxicité des graines, celle-ci ayant une hépatotoxicité [256] ;
- Enfin, de l'acide cyanhydrique est présent dans la plante et pourrait participer aux troubles cardio-respiratoires observés.

Tableau clinique

Lors d'intoxication chronique avec ingestion sur plusieurs semaines, les cobayes présentent une perte de poids, de la faiblesse, de l'anorexie, une bradycardie et une bradypnée. Les feuilles fraîches provoquent en plus de la diarrhée. De la mortalité est décrite suite à l'ingestion de fortes doses (supérieures à 200 mg/kg de PV) [5,250].

Les examens sanguins révèlent une tendance à la diminution du nombre de globules rouges, de l'hémoglobémie et de l'hématocrite, une augmentation de la cholestérolémie, l'urémie, la créatininémie et la kaliémie ainsi qu'une augmentation des activités plasmatiques de l'aspartate amino-transférase (ASAT) et de la sorbitol déshydrogénase [5].

Traitement et pronostic

Aucun traitement spécifique n'existe. Les modifications induites par la vépécide extraite de graines d'*Azadirachta indica* A. Juss. sont réversibles suite à l'arrêt de l'exposition à la plante toxique [248].

Le margousier, *Melia azedarach* L.

Botanique

Egalement nommé Lilas des Indes, Lilas de Perse ou Grand Lilas (China Tree en anglais), le margousier est un arbre originaire de l'Himalaya et est aujourd'hui fréquemment retrouvé en région méditerranéenne en tant qu'arbre ornemental [167,284].

Les fruits sont des drupes globulaires, vertes puis jaune pâle à maturité, de 1,5 cm de diamètre. Elles ont une amertume et une odeur désagréable qui les rendent naturellement inappétentes [284].

Principes actifs toxiques

Les composés toxiques sont des neurotoxines tétranortriterpéniques amères appelées méliatoxines A1, A2, B1 et B2 [98,107]. Elles sont thermostables et agissent comme des entérotoxines et des neurotoxines [98,167,284].

D'autres constituants de la plante sont potentiellement toxiques : la toosendanine (tétranortriterpène contenu dans l'écorce), l'alcaloïde azadarine, l'acide méliotannique, l'acide benzoïque et des résines telles que l'azaridine dans le fruit, la parisine dans les feuilles et la margosinine dans l'écorce [98,236].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les fruits sont les parties les plus toxiques de l'arbre, notamment à maturité ; les principes toxiques sont uniquement présents dans la pulpe, le noyau et l'enveloppe ne sont pas toxiques. La majorité des empoisonnements ont lieu en automne et en hiver, lorsque les fruits mûrissent. Les feuilles, les fleurs et l'écorce sont modérément toxiques [98,107,119].

Il a été observé des différences de concentrations en composés toxiques selon la région où croît l'arbre et son stade de croissance. Par exemple aux Etats-Unis, des teneurs en méliatoxines de 0,5% de la matière fraîche ont été trouvées dans les fruits à maturité, alors qu'en Argentine les fruits en sont quasiment dépourvus [98,228].

Doses toxiques

La dose létale minimale d'extraits de fruits séchés par voie sous-cutanée est comprise entre 10 et 20 g/kg de PV chez le cobaye [284]. Chez le lapin, les signes d'intoxication sont observés suite à l'ingestion de 4 à 6 g/kg de fruits secs, et la dose létale minimale par voie orale des fruits

secs est comprise entre 5 et 8 g/kg, associée à une mortalité en 2 à 3 jours [284]. Chez le porc et le mouton, la toxicité des fruits s'exprime après l'ingestion d'environ 0,5% du poids de l'animal [228].

Concernant le reste de la plante, des études ont été menées dans d'autres espèces animales :

- L'administration de 60 g de feuilles vertes par animal ne provoque pas de signes cliniques chez le lapin [284], mais 30 g/kg est une dose létale chez le veau [215] ;
- 15 g par animal d'écorce n'a pas eu d'effet chez le lapin, mais une dose de 60 g par animal d'écorce a provoqué leur mort en 1 à 2 jours [284] ;
- 15 g par animal de jeunes fleurs n'a pas eu d'effet, mais 60 g par animal a induit les mêmes symptômes que les fruits (décrits ci-dessous) avec la mort dans les cinq jours suivant l'ingestion [284].

Enfin, la DL₅₀ des méliatoxines par voie orale chez les porcs est de 6,4 mg/kg [228] et celle de la toosendanine par voie orale est comprise entre 250 et 500 mg/kg chez la souris [236].

Phénomènes physiopathologiques

Les composés toxiques agissent sur le système nerveux central par stimulation primaire des ganglions du système sympathique et parasympathique, suivie d'une dépolarisation permanente et d'un blocage du fonctionnement des ganglions [98].

L'effet entérotoxique est dû à une irritation et une inflammation [98].

La toosendanine participerait quant à elle à la distension abdominale, l'anorexie et la dépression respiratoire [236].

Tableau clinique

Les signes cliniques apparaissent en 2 à 4 heures suivant l'ingestion de la plante. Ils sont caractérisés par une entérotoxicité et une neurotoxicité [98,284] :

- Les signes digestifs sont des nausées, de la diarrhée qui peut être hémorragique et des douleurs abdominales ;
- Les signes nerveux débutent par une phase d'excitation suivie d'une phase de dépression avec, parfois, une bradycardie. Des convulsions sont possibles, suivies d'une ataxie puis d'une parésie, d'une dyspnée, d'un coma et la mort survient par insuffisance respiratoire dans les 24 à 48 heures suivant l'ingestion de la plante.

Lésions histopathologiques

A l'examen nécropsique, des lésions de gastroentérite sont visibles ainsi qu'une distension gazeuse gastrique. Une cyanose généralisée marquée a été observée ainsi qu'une coloration rouge sombre du sang qui, même plusieurs heures après la mort, était partiellement coagulé. Un emphysème pulmonaire peut être observé ainsi qu'une congestion hépatique [98,284]. Chez les porcs, les veaux, les lapins et les chiens, des lésions de vacuolisation et de nécrose hépatocytaires ont été décrits [215,284].

Traitement et pronostic

Aucun traitement spécifique n'existe. Une laparotomie et une entérotomie peuvent permettre d'enlever les fragments restants du margousier [98,119].

Le pronostic est réservé à sombre à partir du moment où des signes nerveux sont présents. Si un traitement de décontamination est réalisé suffisamment tôt (lavage de la cavité buccale, lavage gastrique voire retrait des fragments de plantes par intervention chirurgicale), c'est-à-dire avant l'apparition de signes cliniques, le pronostic est bon [98].

FAMILLE DES RHAMNACEAE

Tullidora, *Karwinskia humboldtiana* (Schult.) Zucc.

Botanique

Karwinskia humboldtiana (Schult.) Zucc. est un arbuste nommé tullidora, coyotillo, nerprun ou encore cacachila et il est largement répandu au Mexique, au sud des Etats-Unis, en Amérique centrale, dans les Caraïbes et au nord de la Colombie. Les fruits sont des drupes de 1 cm de diamètre de couleur noir-violet à maturité [21,23,24]. Les feuilles sont ovales, de 1 à 6,5 cm de long, vertes dessus et pâles dessous, à court pétiole [206].

Principes actifs toxiques

Les toxines sont des anthracénones et quatre d'entre elles ont été identifiées : la T-544 (tullidinole), la T-496, la T-514 (péroxisomicine A₁) et la T-516 [24]. La T-514 serait plus toxique que la T-544 [23].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les graines sont les parties de la plante les plus toxiques, mais les molécules toxiques sont aussi présentes dans les fruits, verts ou mûrs [23,24]. Les fruits sont plus toxiques lorsqu'ils sont verts [110,206] et le restent une fois séchés [24]. Bien que non étudiées chez le cobaye, les feuilles sont toxiques et conduisent à l'intoxication et la mort de moutons et de bovins, à des doses plus élevées que les fruits et les graines [206].

Les concentrations en toxines sont très variables selon la saison et la région où pousse le tullidora. Ainsi selon les études, les fruits mûrs (pulpe et graines) contiennent de 0,40 à 0,88% de T-544, de 0,20 à 0,90% de T-514 et de 0,08 à 0,65% de T-496, alors que les fruits verts entiers contiennent de 0,70 à 1,6% de T-544, de 0,52 à 1,08% de T-496 et de 0,32 à 0,80% de T-514 [23,24]. La pulpe en elle-même des fruits mûrs contient 0,01 à 0,02% de T-544, et les feuilles contiennent de 0,06 à 0,15% de T-496 [129].

Doses toxiques

La dose létale par voie orale du fruit entier est de 0,15% du poids vif chez le cobaye. Celle des graines n'a pas pu être déterminée, mais une dose de 0,09% du poids vif conduit à des signes d'intoxication en 8 jours et à la mort des cochons d'Inde [206]. La toxicité est plus élevée chez les cobayes que chez les hamsters et les rats [24].

Les intoxications spontanées sont connues chez les ovins et les caprins dans les zones où le tullidora est largement répandu (Texas, Mexique) [71]. La dose létale avec les feuilles chez les ovins est de 21% de poids de l'animal, et celle chez les bovins est estimée entre 18 et 20%. Elle n'a pas été établie chez les cochons d'Inde [206].

Phénomènes physiopathologiques

Le rôle des toxines dans les signes cliniques observés est le suivant : la paralysie est due à la toxine T-544, la diarrhée qui peut éventuellement être observée est provoquée par la toxine T-496 et les lésions pulmonaires, hépatiques et rénales sont dues à la toxine T-514 [110].

La démyélinisation serait due à l'inhibition de la chaîne respiratoire, principalement dans les cellules de Schwann, car les composés toxiques, principalement la T-514, perturberaient la phosphorylation oxydative, ce qui induit une diminution de la production d'ATP et la formation de dérivés réactifs de l'oxygène responsables de lésions cellulaires [110,208]. La toxine T-514 induit aussi la formation de dérivés réactifs de l'oxygène dans les hépatocytes, ce qui pourrait participer aux lésions hépatiques décrites lors d'intoxication au tullidora [264].

Chez le rat, une étude a permis de mettre en évidence des mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des fruits de tullidora [173] :

- Des changements hémodynamiques ont été observés, à savoir une diminution du débit de filtration glomérulaire et de la perfusion rénale. Une des hypothèses expliquant ces phénomènes serait la diminution de la pression artérielle. La chute de la perfusion rénale réduit l'apport en oxygène et donc sa consommation pour la synthèse rénale d'ATP ;
- Les lésions cellulaires épithéliales rénales pourraient affecter les protéines de transport du sodium et, associées aux lésions cellulaires des tubules rénaux, elles seraient responsables de l'augmentation de la fraction d'excrétion du sodium ;
- Le défaut de réabsorption du sodium et les modifications du métabolisme rénal expliqueraient les lésions ischémiques rénales observées chez les rats intoxiqués.

Tableau clinique

Les signes d'intoxication surviennent dans les 72 heures suivant l'ingestion du fruit, mais peuvent parfois apparaître au bout de 6 à 9 jours [24,206]. Les signes cliniques principaux sont une faiblesse marquée et de la dyspnée [24]. Certains animaux peuvent présenter une paralysie ascendante symétrique des membres au bout de plusieurs semaines, plus marquée sur les membres postérieurs. Une perte de poids peut être observée, probablement consécutive à une faiblesse marquée empêchant l'animal d'aller manger, plutôt qu'à une anorexie [23,206].

A la dose de 5 g/kg, la mort des cobayes survient dans un délai de 45,6 heures \pm 12,7 heures [24].

Lésions histopathologiques

Le tableau nécropsique, chez le cobaye, révèle une congestion pulmonaire interstitielle et un œdème pulmonaire, une congestion et une nécrose hépatiques, et des zones de congestion interstitielle rénale, principalement au niveau des tubules proximaux. Chez le rat, une hémorragie pulmonaire a aussi été rapportée [24,173]. Les lésions pulmonaires peuvent à elles seules expliquer la dyspnée observée chez les animaux intoxiqués [264].

L'examen histopathologique a aussi permis de mettre en évidence chez le cobaye une démyélinisation segmentaire distale des nerfs périphériques moteurs ainsi qu'une dégénération axonale de ces nerfs [110,208].

Traitement et pronostic

Un traitement de soutien et de la rééducation physique par physiothérapie par exemple peuvent être envisagés comme prise en charge. Etant donné les lésions rénales observées du fait de la diminution de la perfusion rénale, une fluidothérapie peut aussi être mise en place [110]. Chez l'homme, l'administration quotidienne de thiamine pourrait avoir un effet bénéfique [147].

Le pronostic est réservé à défavorable. La récupération, si elle a lieu, peut prendre plusieurs mois et, parfois, l'animal conserve des difficultés locomotrices [206].

FAMILLE DES ROSACEAE

Le laurier-cerise, *Prunus laurocerasus* L.

Botanique

Le laurier-cerise, également appelé laurier palme, est un arbuste à feuilles persistantes originaire d'Europe orientale, utilisé notamment dans les haies du fait de son feuillage persistant. Il fleurit en mai-juin et les fruits sont des drupes ovoïdes rouges qui deviennent noires à maturité, avec un sillon longitudinal. Les feuilles sont alternes, dentées sur les bords, oblongues, à surface cirée et vernissée. Les fleurs sont blanches à 5 pétales et 5 sépales [37,174,179].

Principes actifs toxiques

La toxicité de la plante est due à des composés cyanogénétiques : le prunasoside (ou prulaurasoside) et l'amygdalosite (aussi appelé amygdaline). Ces hétérosides cyanogénétiques sont hydrolysés en benzaldéhyde et en acide cyanhydrique après une lésion du matériel végétal, comme le broyage ou la mastication. L'hydrolyse par les enzymes digestives de l'animal est aussi possible.

Cette hydrolyse enzymatique, permise par l'action de β -glucosidases, aboutit à la libération de molécules de glucose (une pour le prunasoside et deux pour l'amygdalosite) et de cyanohydrine, un composé instable rapidement décomposé en benzaldéhyde et en acide cyanhydrique (0,1% d'acide cyanhydrique est produit à partir du prunasoside, l'acide cyanhydrique correspondant au cyanure d'hydrogène en solution aqueuse). Le benzaldéhyde est responsable de l'amertume et d'une odeur d'amande amère [37,45,60,84,174].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les feuilles renferment du prunasoside à la concentration de 75 $\mu\text{mol/g}$ de feuilles fraîches, correspondant à environ 1% d'acide cyanhydrique (HCN) pour les feuilles sèches, et les graines renferment surtout de l'amygdalosite [37,60,119]. La quantité d'HCN produite à partir du prunasoside dans les feuilles fraîches de laurier-cerise est de 150 mg/100 g, soit 1,5 g/kg de feuilles fraîches [223]. D'après d'autres sources, la teneur en HCN des feuilles est de 2 g/kg [174]. L'hydrolyse des hétérosides cyanogénétiques contenus dans la graine nécessite que celle-ci soit masticuée. Seule la pulpe du fruit ne contient pas d'hétérosides cyanogènes [37]. Le reste

de la plante peut par contre contenir un peu de cyanure d'hydrogène, en plus faibles concentrations que les feuilles et les graines [60,61].

La cyanogénèse qui a lieu dans la plante est favorisée par un climat chaud et sec, ainsi que par l'utilisation d'engrais azotés. Les feuilles seraient plus toxiques en été qu'au printemps, avec une concentration maximale en juillet et en août [174]. La quantité d'HCN augmente au cours de la croissance de la plante, les concentrations étant maximales à maturité et environ 20 fois plus élevées que celles trouvées dans la plantule [45]. Puis, dès que les feuilles commencent à s'assécher et à jaunir, c'est-à-dire quand elles ont moins de sève à leur disposition, la teneur en glycosides cyanogénétiques diminue pour devenir nulle à la fin du jaunissement des feuilles qui ne sont alors plus toxiques, tout comme les feuilles mortes retrouvées au sol [125].

Doses toxiques

Aucune dose toxique n'a été établie spécifiquement chez le cobaye. Les travaux de Fontana n'ont pas permis d'établir une relation dose-effet [104]. Dans l'étude de Posner *et al.* (1976), la dose de 4 mg/kg de PV de cyanure de sodium en voie intraveineuse a été létale chez le cobaye, et la mort est survenue en 30 minutes [240].

A titre d'exemple, la dose létale d'acide cyanhydrique chez les bovins et les ovins est estimée à 2 mg/kg de PV. Ainsi 1 kg de feuilles de laurier-cerise peut être fatal pour une vache de 500 kg [37].

La dose létale de cyanure d'hydrogène chez le chien est de 0,5 mg/kg de PV [45].

Phénomènes physiopathologiques

Le cyanure d'hydrogène libéré par hydrolyse inhibe la respiration cellulaire en se liant de manière réversible à l'ion ferrique de la cytochrome oxydase (le complexe a3) mitochondriale. Cette enzyme est nécessaire pour la réduction d'oxygène en eau lors de la phosphorylation oxydative, réduction qui permet la régénération de l'ATP (adénosine triphosphate). Il en résulte une hypoxie cellulaire responsable des dysfonctionnements cardiovasculaires et du système nerveux central [45] (Figure 19).

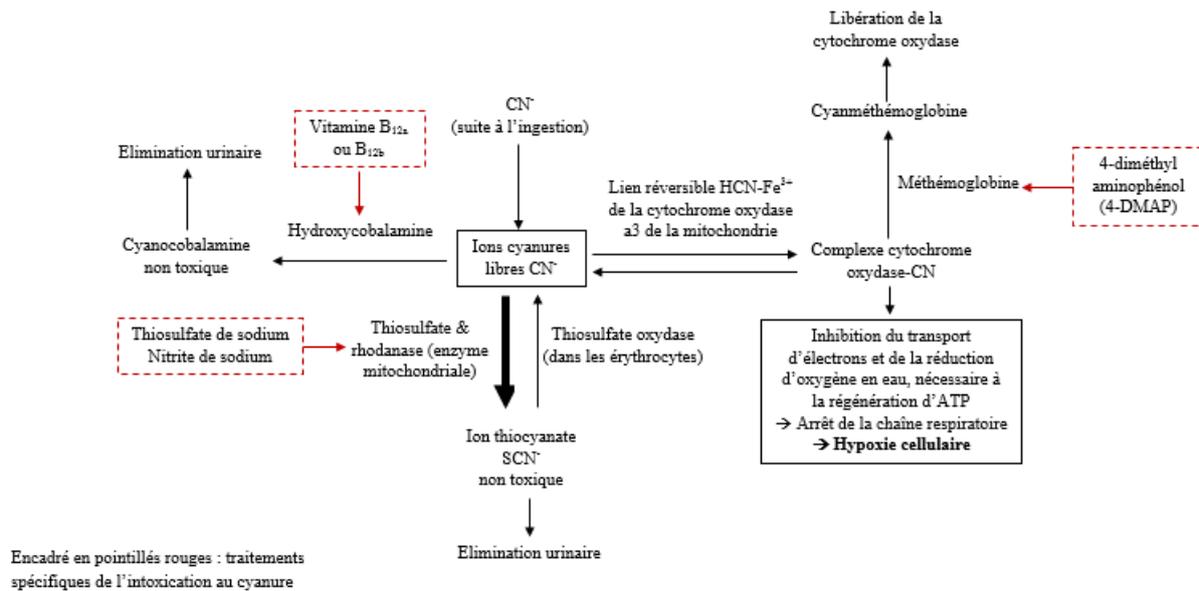


Figure 19. Mécanisme d'action du cyanure et traitements lors d'une intoxication au cyanure

Adapté de [45,87,135]

Tableau clinique

Les signes cliniques apparaissent en quelques minutes à quelques heures et sont ceux d'une intoxication aux cyanures, à savoir des muqueuses rouge vermillon évoluant vers la cyanose, de la tachypnée puis de la dyspnée, le tout évoluant dans un second temps vers une bradypnée et une bradycardie, des nausées, de l'hyperthermie, des trémulations musculaires généralisées, des convulsions et la mort. L'évolution est très rapide, et la mort survient après de fortes difficultés respiratoires et parfois des convulsions. Une odeur caractéristique d'amande amère est retrouvée dans l'haleine [87,119,179].

Lésions histopathologiques

A l'autopsie, la cavité abdominale a une odeur d'amande amère. Le sang veineux incoagulable est rouge vif, tout comme l'ensemble des tissus. Une congestion du tissu conjonctif sous-cutané est observée avec le signe de l'araignée. La mort survient trop rapidement pour que des lésions neuronales microscopiques soient visibles. Il est possible de retrouver des feuilles de laurier-cerise dans le tube digestif lorsque la mort survient rapidement [87,119,174,179].

Traitement et pronostic

Si l'animal a ingéré de très faibles teneurs en glycosides cyanogénétiques, 80% des cyanures est détoxifié par conversion en thiocyanate, lui-même excrété dans les urines pendant quelques jours. Dans le cas contraire, le pronostic est sombre [87,179].

Le traitement consiste à sécuriser les voies aériennes et à assister la ventilation si besoin. L'administration intra-veineuse d'un isotonique cristalloïde est conseillée pour rétablir la pression sanguine et la perfusion des organes.

Un lavage gastrique est préconisé dans les 15-60 minutes suivant l'ingestion de la substance contenant le cyanure en absence de signes cliniques et avec les précautions nécessaires chez cette espèce précisées dans les généralités de la partie deux.

Il semblerait que le cyanure ne soit pas adsorbé par le charbon activé dont l'utilité serait ici limitée [119].

La suite du traitement doit permettre de favoriser certaines voies d'élimination du cyanure [87,135] (Figure 19) comme, par exemple :

- Favoriser l'action de la rhodanase (également appelée rhodanèse ou thiosulfate sulfurtransférase) en apportant du sulfure pour la formation de thiocyanate ; en effet, l'agent limitant de la réaction en cas d'intoxication au cyanure est le thiosulfate, d'où la nécessité d'apporter du sulfure. Selon les auteurs il est conseillé de réaliser soit une injection de thiosulfate de sodium mélangé à du nitrite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) (mélange de 1 mL de NaNO_2 20% et 3 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 20%, puis en administrer 4 mL/45 kg de PV en voie IV) [87], soit une injection de thiosulfate de sodium à 25% seul en voie IV à la dose de 1,65 mL/kg [119]. L'utilisation de nitrite de sodium n'est préconisée qu'en cas de certitude d'intoxication au cyanure ; en effet, en l'absence de cyanure, les nitrites peuvent induire la formation de méthémoglobinémie qui peut être fatale pour l'animal [119] ;
- Produire de la méthémoglobine sanguine (Hb-Fe^{3+}) qui, en se liant aux ions CN^- libres forme de la cyanméthémoglobine ($\text{Hb-Fe}^{3+}\text{-CN}$). Le cyanure ne sera plus disponible pour former des complexes cytochrome oxydase-CN, et la respiration cellulaire pourra reprendre. L'utilisation de 4-diméthylaminophénol (4-DMAP), agent méthémoglobinisant, est préconisée [87,135] ;
- La toxicité du cyanure peut être limitée par l'utilisation d'hydroxocobalamine (également nommée vitamine B_{12a}) qui se combine à l'ion cyanure (CN^-) pour former

la cyanocobalamine non toxique, éliminée par voie urinaire. La molécule passe la barrière hémato-méningée et peut donc agir aussi dans le système nerveux. Son utilisation a permis de diminuer les concentrations sanguines de cyanure chez le cobaye, la souris, le lapin et le babouin [135]. Chez le chien, la dose de 150 mg en IV a été utilisée avec succès [32]. L'avantage de l'utilisation de la vitamine B_{12a} consiste en l'absence de toxicité de cette molécule y compris lorsqu'elle est utilisée à de larges doses (études avec l'hydroxycobalamine à 1 g/kg chez le cobaye [240], ou avec l'aquocobalamine, nommée aussi Vit B_{12b}, qui forme de la B_{12a} en solution alcaline, à la dose de 300 mg/kg en IV chez le cobaye [106]). Cette caractéristique rend possible l'utilisation de cette vitamine en cas de suspicion d'intoxication au cyanure non confirmée [240].

- Enfin, l'utilisation de cobalt permet la chélation du cyanure, mais les composés formés sont eux-mêmes toxiques. La forme utilisée est l'acide tétraacétique dicobalt-éthylénédiamine (CO₂EDTA), et elle n'est plus utilisée chez l'homme.

Parmi les traitements proposés dans la littérature, seuls deux pourraient être utilisés en cas de suspicion d'intoxication au cyanure. En effet, le CO₂EDTA, le 4-DMAP et le nitrite de sodium provoquent des effets délétères, à savoir une hypotension et la formation de méthémoglobine pouvant exacerber l'hypoxémie déjà présente.

La mise en place de l'action antidote du thiosulfate de sodium serait plus longue que celle de l'hydroxocobalamine, et sa distribution est limitée dans le cerveau. La conversion du cyanure en thiocyanate est trois fois plus rapide lors d'administration de thiosulfate de sodium, mais son action n'est pas immédiate. Son effet antidote est plus marqué lorsque son administration est précédée par une injection de nitrite de sodium. De plus, il semblerait qu'administré seul, le thiosulfate de sodium ne soit pas efficace après l'apparition d'une apnée.

L'antidote le plus approprié à l'heure actuelle est donc l'hydroxycobalamine, qui est l'antidote actuellement utilisé en France chez l'homme [106,135].

Dans l'hypothèse où la vitamine B₁₂ et le thiosulfate de sodium seraient administrés chez le même animal, comme cela a été réalisé avec succès chez le cobaye et le chat lors d'intoxication au cyanure, ces deux antidotes ne doivent pas être mélangés. En effet, en solution, ces deux composés forment ensemble un composé thiosulfate-cobalamine incapable de se lier aux ions cyanures. Pour éviter cet effet indésirable, leur administration doit être réalisée avec au moins une minute d'intervalle et, si possible, par deux voies veineuses distinctes [106].

D'autres antidotes ont été étudiés, mais leur efficacité est moindre par rapport à ceux présentés ci-dessus. Ces antidotes sont cités à titre d'exemple par ordre croissant d'efficacité : le bleu de méthylène, le thiosulfate de sodium $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ seul, le nitrite d'amyle $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$ seul, le nitrite de sodium NaNO_2 seul, le nitrite d'amyle avec le thiosulfate de sodium et enfin le nitrite de sodium avec le thiosulfate de sodium [49].

FAMILLE DES SOLANACEAE

Le solanum à feuilles glauques, *Solanum malacoxylon* Sendtn.

Botanique

Egalement appelé *Solanum glaucophyllum* Desf., le solanum à feuille glauque est un arbuste vert pâle avec rhizome, pouvant mesurer jusqu'à 4 m de haut. Ses tiges sont majoritairement dégarnies et portent des feuilles à court pétiole, lancéolées, glabres, de 10 à 20 cm de long. Les fleurs blanches sont nombreuses et en corymbe. Les fruits sont des baies de 2 cm de diamètre, bleues à noires. Originaires d'Amérique du Sud, la plante est retrouvée partout de nos jours. Elle pousse dans des zones marécageuses [40,93].

Principes actifs toxiques

La toxicité de la plante est due à un métabolite de la vitamine D₃, le glycoside 1 α ,25-dihydroxy-cholécalciférol (1 α ,25-(OH)₂ vitamine D₃, également nommé calcitriol) [205,260].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Les feuilles sèches sont toxiques et sont les plus étudiées, mais l'ensemble de la plante contient de la vitamine D [40]. Les feuilles sèches contiennent de 8,6 à 100 μ g/g de glycosides (le 1,25(OH)₂D₃) [93], retrouvés dans les feuilles, les tiges, les racines et les fruits [172]. Le 1,25(OH)₂D₃ constitue la forme majoritaire de vitamine D dans la plante, mais du cholécalciférol et du 25-hydroxycholécalciférol sont aussi retrouvés, la somme de ces deux molécules représentant moins de 10% des formes de vitamine D présentes dans la plante [93].

Dose toxique

La DL₅₀ n'est pas connue chez le cobaye, mais les signes d'intoxications sont présents pour des doses ingérées quotidiennes de 200 mg de feuilles sèches chez des cobayes de 500 g en moyenne (soit 400 mg/kg) ; ces doses sont associées à de la mortalité [40].

Phénomènes physiopathologiques

Les modifications sanguines, à savoir l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie, ne sont pas toujours mises en évidence lors de l'analyse biochimique, probablement à cause de l'augmentation de l'excrétion urinaire induite par la calcitonine. Ces fortes concentrations sanguines sont dues à l'augmentation de l'absorption intestinale de ces deux ions [40,213]. Celle-ci est permise par la présence d'un métabolite de la vitamine D₃ dihydroxylé en C1, le 1 α ,25-(OH)₂ vitamine D₃ (calcitriol). Cette forme active de la vitamine D₃ participe à la synthèse de la protéine de transport actif du calcium. Ainsi l'absorption du calcium intestinal vers le sang est augmentée lors d'ingestion de *Solanum malacoxylon* Sendtn. La calcinose résulte de cette hypercalcémie, de la forte sécrétion secondaire de calcitonine et du dépassement des capacités de régulation de la calcémie [37,205,213] (Figure 20).

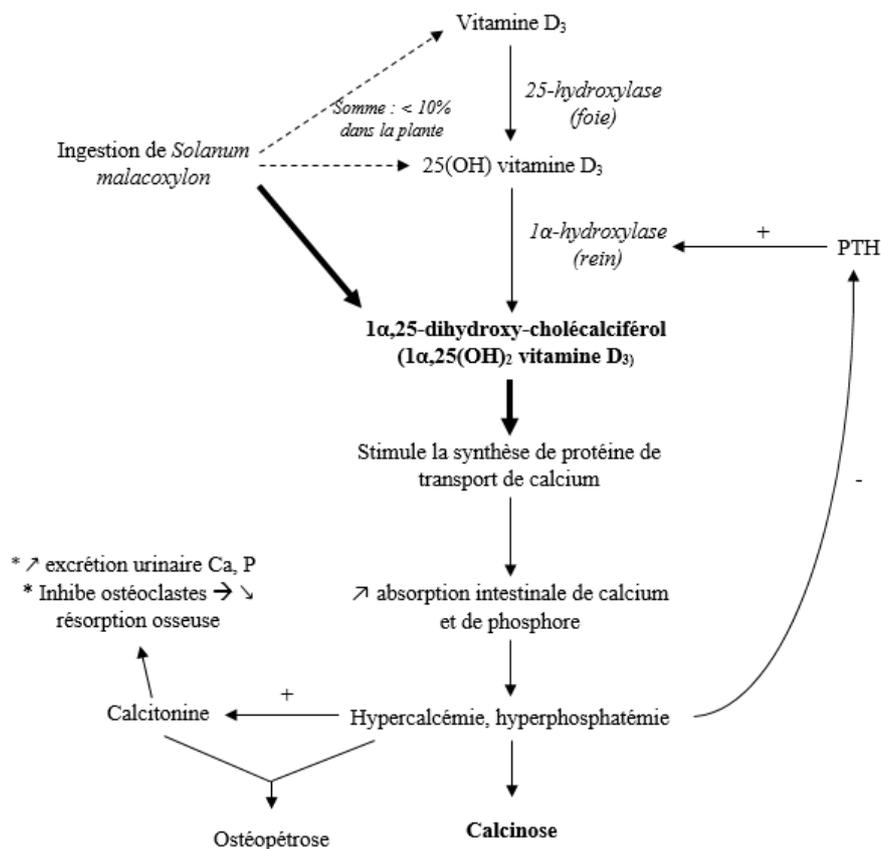


Figure 20. Modification du métabolisme du calcium suite à l'ingestion de *Solanum malacoxylon* Sendtn.

Adapté de [93,172,205,213]

PTH = parathormone ; Ca = calcium ; P = phosphore ; + : stimule ; - : inhibe

Des études ont montré une réduction de la zone de prolifération des chondrocytes, résultant en un rapprochement des plaques de croissance épiphysaires, chez le cobaye et le lapin [3]. Chez le rat en croissance il a été démontré que l'ingestion de feuilles de *Solanum glaucophyllum* Desf. induit une élévation de la vitesse de synthèse de tissu osseux [244].

Tableau clinique

Dès quelques jours d'ingestion quotidienne de la plante, les cobayes présentent une perte de poids, une perte d'appétit et une réduction de leur consommation d'eau. La mort peut survenir en une dizaine de jours.

Les analyses sanguines révèlent une diminution de l'hémoglobininémie et de l'hématocrite, une hypercalcémie et parfois une hyperphosphatémie. Aucune modification de la magnésémie n'est observée [40].

Une calcinose, qui correspond au dépôt de calcium dans les tissus, n'est visible qu'à l'autopsie, bien qu'une raideur des membres, des troubles de la démarche et des difficultés respiratoires traduisant une calcification pulmonaire aient été décrits dans d'autres espèces animales [213].

Lésions histopathologiques

La calcinose se traduit par une calcification microscopique des tissus mous : dans les reins (dans la lumière des tubules qui perdent leur épithélium, et dans les ramifications de l'artère rénale), l'aorte (dans l'intima), la rate (dans les ramifications de l'artère splénique), le cœur (dans le myocarde) et le foie. La calcification survient dès six jours d'ingestion quotidienne de la plante [40]. Les calcifications identifiables macroscopiquement surviennent plus tardivement, après une trentaine de jours de consommation. Elles concernent principalement l'aorte, suivie par le cœur et les muscles intercostaux.

Les tissus aortiques avec calcification microscopique contiennent plus de calcium, de phosphore et de magnésium chez les cobayes intoxiqués que chez les cobayes témoins. Lorsqu'il n'y a pas de lésions histologiques de calcification, seule une augmentation de la teneur en calcium dans les tissus aortiques a été observée, la teneur en phosphore n'étant pas altérée. Une diminution du poids du foie et de la rate a été rapportée, ainsi qu'une augmentation du poids des glandes surrénales [40].

Traitement et pronostic

La récupération dépend de l'intensité des calcifications. A la suite de l'arrêt de l'exposition à la plante, beaucoup de temps est nécessaire pour observer une régression des calcifications [213].

L'administration de calcitonine de saumon à la dose de 4 à 6 UI/kg en sous-cutané toutes les 8 à 12 heures a permis de diminuer la décalcification osseuse en inhibant l'activité ostéoclastique chez un chien intoxiqué par un rodenticide contenant du cholécalciférol et avec une hypercalcémie réfractaire au furosémide [75,221,247].

Il a été suggéré l'administration d'oxalate de potassium, d'hydroxyde d'aluminium ou encore d'oligo-éléments, mais les traitements ont été peu efficaces [213].

La morelle noire, *Solanum nigrum* L.

Botanique

La morelle noire est une plante herbacée de la famille des Solanaceae. Elle est retrouvée en bord de chemin et dans les champs. Elle peut mesurer jusqu'à 1 mètre de haut et les tiges sont dressées et ramifiées. Les feuilles sont lancéolées, dentées et alternes. Les fleurs blanches sont regroupées par 3 à 5 en corymbe, et les cinq pétales sont soudés. Le fruit est une baie sphérique de 6 à 10 mm de diamètre, jaune-verte qui devient noire à maturité [37,174].

Principes actifs toxiques

La morelle noire contient des glucoalcaloïdes : l' α -solanine majoritairement, la solasonine et la solamargine. L'hydrolyse de la solanine forme entre autre de la solanidine [174,181].

Certaines cellules de l'épiderme des fruits contiennent des amas d'oxalate de calcium [107].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Toute la plante est toxique et contient jusqu'à 1,1 voire 2,0% de glucoalcaloïdes totaux par rapport à la matière sèche selon les études [107,174]. Les parties les plus toxiques sont les baies immatures qui contiennent en moyenne 1,3% de glucoalcaloïdes (par rapport à la matière sèche), puis les feuilles [37,107]. Les fruits, une fois mûrs, ne contiennent plus de molécules toxiques [37,174].

Doses toxiques

Aucun signe d'intoxication n'est visible en dessous de l'ingestion d'une solution contenant des extraits de feuilles sèches à la dose de 270 mg/kg chez le cobaye et 100% de mortalité a été observée avec une dose de 8 640 mg/kg [181].

Phénomènes physiopathologiques

Chez les animaux, l'absorption gastro-intestinale de la solanine est faible. Elle est retrouvée principalement dans la rate, mais aussi dans les reins, le foie, les poumons, le tissu adipeux, le cœur, le cerveau et le sang. L' α -solanine a une action inhibitrice réversible des cholinestérases [18].

L'hydrolyse de l' α -solanine dans l'estomac forme un glycoalcaloïde moins toxique, la solanidine. L'élimination se fait principalement et rapidement par les fèces, mais aussi par les urines [18,37].

Tableau clinique

A la suite de l'ingestion de doses toxiques de morelle noire, les cobayes présentent en 72 heures de l'anorexie, de la diarrhée, de la tachycardie, des difficultés à se déplacer, des difficultés respiratoires, puis une paralysie, le coma et la mort peut survenir. Les fonctions rénales et les paramètres hématologiques ne seraient pas affectés [181].

Lésions histopathologiques

Les cobayes intoxiqués avec de la morelle noire présentent à l'autopsie une congestion diffuse des reins, du foie, des intestins, du cœur et des poumons. Du sang coagulé est présent dans le thorax [181].

Traitement et pronostic

Un traitement de soutien et symptomatique est préconisé après la réalisation d'un éventuel lavage gastrique et l'administration de charbon activé [18,107].

La belladone, *Atropa belladonna* L., et le datura stramoine, *Datura stramonium* L.

La toxicité de la belladone et du datura stramoine ne sera pas aussi détaillée dans ce travail que pour les autres plantes du fait du manque d'études, chez le cobaye. En effet, bien qu'il soit souvent indiqué que les petits mammifères (lapins et rongeurs) sont plus résistants que les autres espèces à l'intoxication par les plantes contenant des alcaloïdes tropaniques, aucun tableau clinique n'a été rapporté chez le cobaye [78,179]. La résistance de cette espèce est imputée à la forte activité de l'atropinase hépatique [25]. Il est cependant recommandé d'éviter tout contact du cobaye avec ces plantes.

Principes actifs toxiques et parties de la plante concernées

La belladone et le datura sont deux plantes herbacées vivaces de la famille des Solanaceae. Ces plantes contiennent des alcaloïdes dérivés du tropanol et de la scopoline dont les principaux sont l'atropine, l'hyoscyamine (aussi nommée daturine) et la scopolamine [127]. Ils sont responsables d'un syndrome anticholinergique (ou syndrome atropinique) consécutif à leur action parasympholytique [127,179].

Concernant la belladone, toute la plante est toxique mais les plus fortes concentrations sont retrouvées dans les racines et dans les feuilles, et la plante cultivée pour un usage médicinal (homéopathie) ou ornemental (cette plante vivace a une longue floraison) est plus toxique que la plante sauvage. La toxicité ne disparaît pas après dessiccation [127,179].

Les teneurs en alcaloïdes totaux sont comprises entre 0,3 et 1% de la matière sèche (jusqu'à 1,5% selon Frohne et Pfänder (2005) [107]), dont 90 à 95% sous forme d'atropine et d'hyoscyamine, et 5 à 10% de scopolamine, respectivement [127]. Les concentrations en alcaloïdes totaux dans les différentes parties de la plante sont les suivantes : 0,85% dans les racines, 0,8% dans les graines, 0,64% dans les fruits, 0,5 à 1,5% dans les feuilles et 0,4% dans les fleurs.

Le datura, dont toute la plante est toxique, contient entre 0,2 et 0,6% d'alcaloïdes totaux (par rapport à la matière sèche). Seuls 67% sont représentés par l'atropine et l'hyoscyamine, contre 33% de scopolamine [127]. Les teneurs dans les différentes parties de la plante en matière sèche sont les suivantes : 0,61% dans les fleurs, 0,58% dans les graines, 0,38% dans les feuilles, 0,23% dans les racines, 0,16% dans les bourgeons et 0,05% dans les fruits [107].

Métabolisme

L'atropine est hydrolysée par l'atropine estérase et forme de l'acide tropique. Cette enzyme est lente chez les chat, rat et chien, à l'inverse du cobaye chez qui l'hydrolyse est rapide [25].

De plus, la scopolamine a une biodisponibilité limitée lors d'administration orale [254]. Aussi, chez le cobaye, le métabolite principal est l'acide tropique, éliminé par voie urinaire et biliaire, et les produits issus de la déshydratation de l'atropine, à savoir l'aposcopolamine et l'aponscopolamine, ont une élimination urinaire abondante dans cette espèce [254,309].

Tableau clinique, traitement et pronostic

Le tableau clinique décrit dans les autres espèces animales est caractérisé par un assèchement des muqueuses, une mydriase, une ataxie et des hallucinations, des convulsions, une tachycardie suivie d'une bradycardie, une tachypnée, une rétention urinaire et une hyperthermie.

Les signes d'intoxication peuvent apparaître en quelques heures et évoluer sur 48 heures.

Le pronostic est en général favorable, et le traitement est éliminatoire et symptomatique. L'utilisation du charbon activé est efficace mais ne doit pas être répétée à cause de l'atonie digestive consécutive à l'intoxication. La physostigmine est efficace mais n'est plus disponible en France [100,179].

FAMILLE DES VERBENACEAE

Le lantanier commun, *Lantana camara* L.

Botanique

Aussi appelé le camara commun ou lantana, cette plante est un arbuste d'origine tropicale aujourd'hui répandu dans le monde entier en tant que plante ornementale [120,167]. Elle peut atteindre 3 mètres de haut et 2,5 mètres de large. Ses feuilles vertes de 3 à 8 cm de long sont ovales à oblongues et rugueuses sur la partie supérieure. Les feuilles et les tiges sont recouvertes de petits poils rugueux. Les inflorescences sont composées de 20 à 40 fleurs organisées en ombelle de 2-3 cm. Elles ont une corolle en forme de tube fin et sont habituellement orange, mais il est possible de trouver des fleurs dont la couleur varie du blanc au rouge [177].

Principe actif toxique

Les molécules hépatotoxiques sont des triterpènes pentacycliques, les lantadènes. Les plus abondants sont les lantadènes A et B, le A étant le plus icterogène [107,276].

Ces molécules toxiques provoquent une cholestase intrahépatique, une hépatotoxicité et une photosensibilisation secondaire.

La biotransformation des lantadènes A et B a lieu en milieu anaérobie dans le gros intestin et dans le cæcum, chez le cobaye. Les lantadènes réduits ne participeraient pas à la cholestase et à l'hépatotoxicité chez les cobayes. Cette biotransformation serait donc une voie de détoxification [275,276].

Toxicité : partie de la plante concernée et stade de végétation

Le lantadène A est présent uniquement dans les feuilles [274].

Les lantadènes A et B prédominent parmi les triterpènes du lantanier, atteignant des concentrations jusqu'à 2,2% de la matière sèche des feuilles, avec un ratio de 2 :1 entre le A et le B [120].

Doses toxiques

L'administration orale unique de 6 g/kg de poudre de feuilles de lantanier chez le cobaye conduit à l'apparition d'une cholestase et d'un ictère [276].

Certains auteurs considèrent que la dose toxique de feuilles fraîches de *Lantana* est de 3 mg/kg quelle que soit l'espèce animale [120].

Phénomènes physiopathologiques

Les lantadènes sont absorbées dans l'intestin grêle puis arrivent au foie par le système porte majoritairement. Les lésions hépatiques microscopiques correspondent à une nécrose des cellules parenchymateuses hépatiques [270]. Les molécules, ensuite excrétées dans la bile, provoquent des lésions dans des canaux biliaires, ce qui conduit à une inhibition de la sécrétion biliaire. La bile s'accumule dans le foie, accentuant les lésions hépatiques. L'ictère est une des conséquences de cette cholestase, mais il est aussi décrit chez les ruminants intoxiqués au lantanier une photosensibilité secondaire liée à l'accumulation de phylloérythrine. Chez les ruminants, la stase ruminale entretient la présence de molécules toxiques dans l'estomac et favorise ainsi l'évolution des lésions hépatiques [120] (Figure 21).

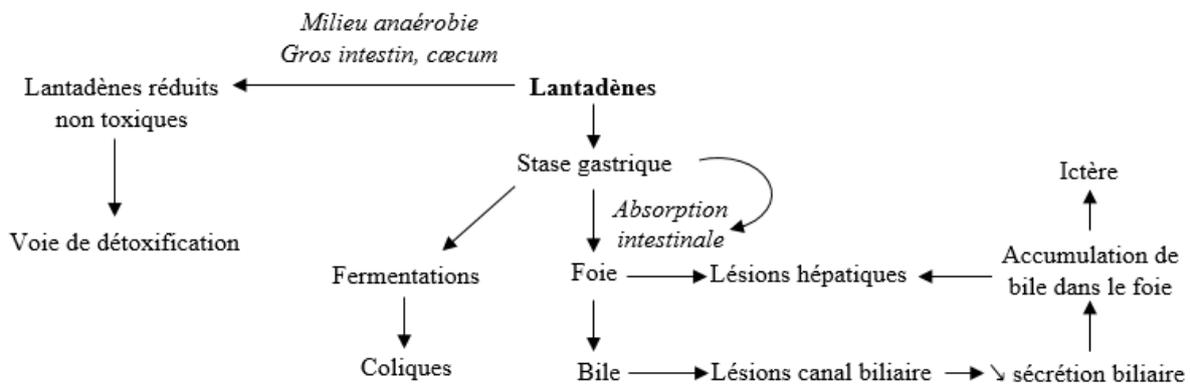


Figure 21. Toxicité des lantadènes

Adapté de [120,177,270,274–276]

Tableau clinique

Les signes cliniques apparaissent dans les 24 heures suivant l'ingestion. Le cobaye présente en quelques heures un état de dépression, une baisse de l'appétit évoluant vers une anorexie, une constipation et une hyperthermie. Dans les 24 à 48 heures après ingestion un ictère apparaît ; une douleur abdominale et de la dyspnée sont aussi observées [270,272,276].

De la mortalité a été décrite en 3 à 7 jours, à la suite de l'ingestion d'extraits de feuilles [270].

Lésions histopathologiques

Chez le cobaye, le tableau nécropsique est caractérisé par une carcasse ictérique, une distension plus ou moins sévère de l'estomac et du duodénum selon la gravité de l'état clinique, un contenu stomacal peu digéré mais très gazeux et des fèces petites, irrégulières et entourées d'un mucus gris en quantité abondante. La stase alimentaire conduit à des coliques par fermentation des aliments contenus dans l'estomac.

Dans les cas les plus sévères, une hépatomégalie et une coloration jaune de l'ensemble du parenchyme hépatique, des hémorragies et des ulcérations de la muqueuse de la vésicule biliaire qui est distendue, ainsi que des hémorragies et œdèmes pulmonaires ont été observés. Des lésions rénales, caractérisées par une hypertrophie et une pâleur, ont été rapportées [177,270,274].

D'un point de vue biochimique, une augmentation significative de la bilirubine conjuguée a été observée chez les cobayes intoxiqués, jusqu'à plus de dix fois la concentration en bilirubine conjuguée d'un cobaye sain. Des pigments biliaires sont aussi retrouvés dans les urines des cobayes intoxiqués [276].

Une hypoprotéïnémie et une diminution du fibrinogène plasmatique sont rapportées, alors que l'activité de la xanthine oxydase rénale et hépatique est plus élevée [120,274]. L'activité de la glutamate déshydrogénase, marqueur de lésion mitochondriale, est aussi augmentée.

La numération formule sanguine des cobayes intoxiqués au lantanier montre une augmentation de l'hématocrite, de l'hémoglobininémie, du nombre d'érythrocytes et de leucocytes [273].

Chez les moutons, il a été rapporté une augmentation du temps de coagulation et du temps de prothrombine, ainsi qu'une diminution des protéines plasmatiques et du fibrinogène. L'inhibition de la cascade de coagulation sanguine serait due à l'acétylation d'un résidu de la thrombine. Ces modifications n'ont cependant pas été observées, chez le cobaye [120].

Traitement et pronostic

Aucun traitement spécifique n'existe ; l'administration de charbon activé est efficace, si elle est réalisée avant la phase d'absorption. La vitesse d'absorption des lantadènes n'est pas connue chez le cobaye mais les signes cliniques apparaissent en quelques heures à la suite de l'ingestion ; le traitement doit donc être rapidement mis en place [107,272].

Malgré le peu de publications portant sur une intoxication végétale spontanée chez le cobaye, de nombreuses informations concernant la sensibilité de cette espèce animale à des composés végétaux toxiques sont fournies par les études où sont réalisées des intoxications expérimentales. Une trentaine de plantes ont ainsi été étudiées chez le cobaye et se sont révélées être parfois mortelles pour l'animal. C'est pourquoi il serait prudent d'écarter un certain nombre de plantes du domaine d'exploration du cobaye lorsqu'il est mis en liberté en intérieur ou dans un jardin, y compris lorsqu'aucune étude de toxicologie végétale n'a été réalisée dans cette espèce animale. En effet, la présence de molécules toxiques similaires à celles contenues dans la trentaine de plantes dont l'intoxication chez le cobaye est avérée expérimentalement justifie une méfiance vis-à-vis de ces plantes qui n'ont pas été étudiées chez le cobaye. La partie suivante reprend ces différentes plantes pour lesquelles il est recommandé d'éviter tout contact avec le cochon d'Inde.

PARTIE III

Prospective : les plantes à éviter à la maison et au jardin

Le plus grand risque pour le cobaye vis-à-vis des plantes toxiques réside dans les moments où il est en liberté, que ce soit en appartement ou dans le jardin.

Mis en liberté, le cobaye présente dans un premier temps une diminution de l'exploration de son milieu et reste le plus souvent immobile, contrairement à d'autres rongeurs qui s'habituent à leur liberté en une dizaine de minutes. En effet, le cochon d'Inde reste relativement inactif et ne semble pas interagir avec son environnement lorsqu'il découvre le lieu. L'animal ne cherche pas à renifler ou mordre des objets et il ne cherche pas non plus à gratter ou mordiller le sol. Il présente uniquement des comportements de toilettage (se lécher, se gratter et se mordiller), des mouvements des vibrisses et respiratoires, ainsi qu'une augmentation de la fréquence des tremblements, celle-ci étant bien supérieure à celle observée chez les autres rongeurs dans des conditions similaires [124]. La durée des tremblements varie d'un individu à l'autre et peut cesser au bout de 4 minutes comme au bout de 10 minutes [156]. Ces tremblements font partie de la « réponse immobile » des cobayes suite à un changement d'environnement. Cette réponse immobile fait partie du répertoire comportemental du cobaye face à une situation de stress [216]. Le stress correspond à l'ensemble des réponses de l'organisme face à une contrainte ou une menace de l'environnement. Ici, il s'agit de stress aigu, stress à l'issue duquel l'organisme s'adapte à cette contrainte. Dans le cas contraire, le stress devient chronique [220].

Contrairement à un éthogramme qui constitue la liste complète des comportements observés pour une espèce donnée, un répertoire comportemental est constitué d'un nombre limité d'« unités comportementales » jugées importantes dans la situation étudiée pour répondre à une problématique fixée [266]. Dans le cas présent, la réponse à l'immobilité se traduit par des unités comportementales de degrés variés, allant d'un bref arrêt des comportements en court à une immobilité totale avec le dos arqué, la tête relevée et les membres antérieurs étendus, plus ou moins accompagnés d'une exophtalmie. Le cobaye peut ainsi rester immobile pendant 20 minutes [140]. Cette immobilité et les tremblements sont fréquents dans cette espèce lorsque les animaux sont mis dans un nouvel environnement, et sont très exagérés par rapport à d'autres espèces de petits mammifères [216].

Cependant, le cobaye finit généralement par s'habituer aux modifications de son environnement et reprend progressivement ses comportements habituels. Cette accommodation à son nouveau milieu peut malgré tout nécessiter 1 à 2 jours [140,216]. Il est toutefois rapporté que des cobayes qui vivent isolés cherchent plus de contact et ont un comportement d'exploration plus développé que les cobayes qui vivent en groupe et qui sont dans un environnement riche en stimuli [66,89,156]. Les jeunes cobayes sont aussi plus explorateurs que les animaux âgés dans

un nouveau milieu. Ces animaux sont donc plus à risque vis-à-vis des intoxications végétales [140].

Le comportement alimentaire du cobaye subit des variations diurnes physiologiques. Nourris *ad-libitum*, comme c'est souvent le cas chez un particulier, les cobayes présentent une augmentation de la consommation en début et en fin de période d'éclairage, soit en début et en fin de journée, et au milieu de la nuit. La quantité consommée est du même ordre de grandeur entre la journée et la nuit [151]. Malgré cette tendance à présenter deux pics d'ingestion majeurs dans la journée, le cochon d'Inde réalise de nombreux petits repas au cours de la journée [146]. Il peut donc être recommandé, afin de limiter l'ingestion de plantes présentes dans l'environnement, de mettre le cobaye en liberté en dehors de ces périodes d'ingestion accrue.

Du fait de son comportement curieux, une fois passée la période d'accommodation, le cobaye est susceptible d'ingérer divers fragments de matériel végétal [216,247]. Des recommandations peuvent donc être faites quant à la présence de certaines plantes dont la toxicité est connue dans cette espèce animale, ou décrite dans d'autres espèces, ou dont la toxicité est supposée du fait de la présence de certains composés toxiques. L'accès à certaines plantes est ainsi peu recommandé, voire à proscrire.

En intérieur, il ne faut pas se limiter à un emplacement inaccessible pour l'animal, sur un meuble par exemple. En effet, les feuilles peuvent tomber et devenir accessibles à l'animal. Il faut aussi songer que dans un certain nombre de cas les feuilles sèches conservent leur potentiel toxique. Il peut être judicieux d'extrapoler ce risque à l'ensemble des plantes potentiellement toxiques pour le cobaye en l'absence de données sur la toxicité après dessiccation.

En extérieur, il peut être prudent de délimiter une aire dans laquelle le cobaye peut évoluer, avec du grillage par exemple afin d'exclure les plantes qui peuvent être nocives pour l'animal. Comme mentionné précédemment, les feuilles et tiges sèches sont souvent encore toxiques. Il faut donc vérifier l'aire disponible pour le cochon d'Inde après une tempête de vent, par exemple, afin de s'assurer qu'aucun matériel végétal inhabituel ne s'y trouve, et surtout pas de feuilles de laurier rose, dont le cobaye est particulièrement friand [179], et de feuilles d'*Ipomoea carnea* Jacq., pour lesquelles le cobaye présente une préférence alimentaire et développe un comportement d'addiction [53].

En outre il est recommandé de se méfier des feuilles tombées au sol et ayant subi l'action du gel ou de la sécheresse. Ces deux facteurs réduisent l'amertume et favorisent l'ingestion du

matériel végétal par le rongeur [247]. Enfin, il est conseillé d'éviter tout contact entre un cobaye et des plantes à bulbe qui sont toutes considérées comme étant toxiques pour l'animal [116].

Les plantes à éviter sont présentées ci-dessous en fonction de leur action toxique, à savoir celles qui ont une toxicité cutanée, rénale, cardiaque, gastro-intestinale ou hépatique, ou en fonction de leurs composés toxiques, tels que des oxalates, des glycosides cyanogènes, des grayanotoxines, des agonistes des canaux sodiques, de la swainsonine, des antagonistes muscariniques, des taxines, des toxalbumines ou encore des agents pro-convulsivants.

1. Plantes à toxicité cutanée

L'impact de des plantes ayant une action cutanée est probablement très limité en conditions non expérimentales, chez le cobaye. En effet, le pelage de l'animal le protège d'un contact cutané direct avec les sucs de la plante et, le plus souvent, une rupture du matériel végétal est nécessaire pour qu'il y ait intoxication. Ceci est la même chose chez d'autres animaux domestiques, deux cas de dermatite de contact ont été décrits chez le chien, un avec une amaryllis et un autre lors de contact avec une plante contenant des oxalates. Les cas de dermatite décrits chez les animaux sont donc exceptionnels [197].

Néanmoins, certaines de ces plantes vont être citées à cause de leurs similitudes en ce qui concerne leurs composés toxiques, avec des plantes décrites lors d'intoxications expérimentales chez le cobaye. Elles sont donc susceptibles d'induire une dermatite de contact, bien qu'il soit peu probable que l'expression clinique ait lieu.

Certaines de ces plantes ont des principes toxiques semblables à ceux du sumac, les urushiols, retrouvés notamment dans le sumac vénéneux (*Rhus radicans* L.), le sumac occidental (*Rhus diversilobum* Torr.) ou encore le sumac à vernis (*Rhus vernix* L.). Il s'agit du ginkgo, du philodendron et de protéacées [107].

D'autres plantes de la famille des Araliaceae contiennent les mêmes principes actifs que le lierre, des polyynes, et sont donc susceptibles de provoquer une dermatite de contact. Ces plantes sont les suivantes : le faux Aralia (ou Aralia élégant *Dizygotheca elegantissima* (Veitch ex Mast.) R. Vig. & Guillaumin.), les hybrides *Fatshedera*, issus d'un croisement entre le lierre commun *Hedera helix* L. et des arbustes japonais du genre *Fatsia*, ainsi que les arbustes des genres *Oreopanax*, *Polyscias* et *Trevesia*. Le falcarinol, principal polyne du lierre, est présent

dans la sève et les feuilles du lierre des Canaries *Hedera canariensis* Willd. (également nommé lierre algérien *Hedera algeriensis* Hibberd) à des teneurs allant de 0,06% à 0,14% de la matière sèche [113]. Il est aussi retrouvé dans l'hybride *Fatshedera lizei* Guillaumin, *Schefflera pueckleri* (K. Koch) Frodin et l'aralia ou arbre parasol nain, *Schefflera arboricola* (Hayata) Merr.. Cette dernière plante a donné lieu à des réactions cutanées (érythème vésiculeux) et digestives (douleurs abdominales et vomissements) imputables au falcarinol, chez l'homme, ainsi qu'un cas de toxicité imputable à la présence d'oxalates chez le chien [107]. Le falcarinol est aussi retrouvé dans les plantes du genre *Panax* (le ginseng, famille des Araliaceae) et dans la racine des plantes de la famille du céleri (famille des Apiaceae). Pour ces dernières, les taux sont plus élevés lorsque le sol est infecté par du *Fusarium*, allant jusqu'à 0,06%, par rapport à un sol sain [113].

Des plantes à bulbes contiennent aussi dans leur sève des composés responsables de réactions allergiques ou de dermatites de contact. C'est le cas des tulipes (*Tulipa* spp.) qui renferment du tuliposide A, sensibilisant pour les cobayes (comme le lys des Incas *Alstroemeria ligtu* L.), mais aussi des hyacinthes (*Hyacinthus* spp.), narcisses et jonquilles (*Narcissus* spp.), chez lesquelles des raphides d'oxalate de calcium sont retrouvées. Ces plantes sont généralement associées à des troubles gastro-intestinaux si elles sont ingérées.

2. Plantes contenant des oxalates de calcium

Plus de 215 familles de plantes contiennent des cristaux d'oxalate de calcium parmi les Gymnospermes et les Angiospermes. Toutefois leurs formes, quantité et localisation varient selon les plantes [186]. Certains auteurs suggèrent que la présence d'oxalates de calcium dans une plante peut potentiellement induire une toxicité rénale lors de son ingestion. A titre d'exemples, il peut s'agir de plantes ornementales d'intérieur telles que l'arisème petit-prêcheur (*Arisaema triphyllum* (Linnaeus) Schott.), des plantes du genre *Alocasia* spp. surnommées « oreilles d'éléphant », *Anthurium andraeanum* Linden ex André surnommée « flamant rose » ou « langue de feu », l'arum tacheté (*Arum maculatum* L.), le calla des marais (*Calla palustris* L.), le calla (également nommé Arum Blanc ou Arum d'Ethiopie, *Zantedeschia aethiopica* (L.) Spreng.), les plantes du genre *Caladium* spp., du genre *Epiprenum* spp., et l'arbre ombrelle (*Schefflera actinophylla* (Endl.) Harms.) [149].

Cependant, d'après certaines études il n'y aurait pas de lien entre le type de cristaux d'oxalate de calcium présents et la toxicité de la plante qui les contient. Quand ces cristaux sont sous forme d'oursins dans les tissus de la plante, ils peuvent néanmoins participer au potentiel irritant de la plante, notamment lors de la mastication. Ils favorisent aussi l'action de toxines protéolytiques contenues dans la plante [118,186]. Cette forme de cristaux est, par exemple, retrouvée dans les feuilles et les tiges de la tribule terrestre (*Tribulus terrestris* L.), de la saponaire officinale (*Saponaria officinalis* L.), du houblon (*Humulus lupulus* L.) ou encore du laurier rose (*Nerium oleander* L.) [186].

Certains auteurs suggèrent que la présence de cellules spécialisées (les idioblastes, cellules du parenchyme végétal contenant des raphides d'oxalate décrites pour le dieffenbachia) est nécessaire pour que le matériel végétal mastiqué ait une action irritante, permettant la libération sous pression des raphides d'oxalates de calcium. Ainsi l'impatiens (*Impatiens wallerana* Hook.f.) ne serait pas irritante malgré de plus fortes concentrations en raphides d'oxalates de calcium que la canne des muets *Dieffenbachia picta* Schott. [37,252]. Néanmoins, plusieurs plantes contenant des oxalates de calcium ont une toxicité similaire à celle décrite lors d'ingestion de dieffenbachia, à savoir le philodendron (*Monstera* sp.) et les arums [77,179]. De nombreuses plantes ornementales d'intérieur de la famille des Araceae contiennent des oxalates de calcium sous forme de raphides et des idioblastes sont retrouvées, par exemple, dans le taro (*Colocasia esculenta* (L.) Schott.), le konjac (ou « langue du diable » *Hydrosme rivieri* (Durand ex Carrière) Engl.), le philodendron (*Philodendron fenzlii* Engl.), la laitue d'eau (*Pistia*

stratiotes L.), le philodendron Arrowhead (*Syngonium podophyllum* Schott.) ou encore le calla (*Zantedeschia aethiopica* (L.) Spreng.). Les raphides ont un rôle semblable aux oursins d'oxalate de calcium. En effet, leur présence irrite mécaniquement les muqueuses et facilite l'action d'enzymes protéolytiques et/ou de glucosides [118].

Enfin, certains auteurs ont suggéré que la sensibilité des animaux aux oxalates dépendait de plusieurs facteurs, à savoir la forme des oxalates, l'âge de l'animal, la composition de la ration et l'accès à l'eau [186].

3. Plantes contenant d'autres oxalates solubles

Des plantes contenant de fortes concentrations en oxalates sont couramment cultivées dans les jardins comme la bette ou blette (également nommée bette à cardes, *Beta vulgaris* var. *cicla* L.), les feuilles de rhubarbe (*Rheum* spp.), les épinards (*Spinacia oleracea* L.) mais aussi les feuilles et le collet de la betterave (*Beta vulgaris* L.) [149,231]. Contrairement aux oxalates de calcium, les oxalates présents dans ces plantes sont solubles. Ces oxalates sont aussi présents dans certaines plantes adventices, comme l'oseille (*Oxalis* spp.) et le rumex (*Rumex* spp.).

Ces oxalates solubles sont très toxiques car ils sont absorbés et chélatent le calcium dans le sang en formant des cristaux d'oxalate de calcium, insolubles, qui induisent des lésions rénales, avec une obstruction des tubules rénaux et de la nécrose. L'animal risque alors de présenter une insuffisance rénale aiguë [231].

4. Autres plantes néphrotoxiques

Chez le chat, une nécrose tubulaire rénale a été observée suite à l'intoxication par des feuilles et des fleurs de lys (*Lilium* spp.) et d'hémérocalle (*Heimerocallis* spp.), plantes de la famille des Liliaceae, provoquant une insuffisance rénale en 96 heures [231,283]. Ces plantes, dont l'entretien et la culture sont faciles, sont fréquemment retrouvées dans les jardins. Il est donc fortement recommandé d'empêcher les cobayes d'y avoir accès.

5. Plantes contenant des glycosides cardiotoniques

Plusieurs plantes ont une toxicité similaire au laurier rose, c'est-à-dire quelles provoquent des symptômes type d'une intoxication aux digitaliques avec des troubles gastro-intestinaux initiaux (douleur abdominale, diarrhée parfois hémorragique), suivis de troubles cardiovasculaires caractérisés par de la bradycardie et des arythmies, puis parfois suivis de convulsions, coma et mort [197]. Certaines de ces plantes font partie de la famille des Apocynaceae. Il s'agit du mandevilla (*Mandevilla* spp., parfois retrouvé en pot comme plante ornementale), des apocynes (*Apocynum* spp.), des acokanthères (*Acokanthera* spp.), des strophantes (*Strophanthus* spp.) et du frangipanier rouge (*Plumeria rubra*) [179]. Les Apocynacea étaient autrefois peu représentés en Europe, puisque *Apocynum venetum* L. était retrouvé autour de la mer Egée et de la mer Noire, mais le mandevilla (ou dipladénia) et le laurier rose sont maintenant largement répandus comme plante ornementale dans nos régions. Les Adéniums (*Adenium obesum* Roem. & Schult., la rose du désert par exemple) sont aussi fréquemment retrouvés comme plante d'intérieur, du fait de leur facilité de culture et de l'aspect des fleurs [37]. L'ensemble de la plante *Adenium obesum* Roem. & Schult. contient des cardénolides, des glycosides cardiaques en C₂₃, dont les représentants majoritaires sont des oléandrigénines. Ces glycosides conduisent à la mort de souris en 24 heures lors d'ingestion de 10 à 22 g de plante par kg de PV [304].

L'adonis de printemps (*Adonis vernalis* L., famille des Ranunculaceae) renferme aussi un cardénolide, l'adonitoxine [35].

Le muguet (*Convallaria majalis* L., famille des Liliaceae) et le fusain d'Europe (*Euonymus europaeus* L., famille des Celastraceae) sont fréquemment en cause dans des intoxications aux glycosides cardiaques chez l'homme, bien que les cas graves soient rares. Il a toutefois été rapporté chez le chien de la mortalité après ingestion de muguet [107,283]. Les cardénolides sont synthétisés dans les feuilles du muguet et stockés dans le rhizome. Ainsi, bien que l'ensemble de la plante soit toxique, le risque est majeur lors d'ingestion du rhizome [197].

Les digitales (*Digitalis* spp., famille des Plantaginaceae, anciennement Scrofulariaceae) sont aussi connues pour leur toxicité cardiaque et sont à l'origine d'intoxication aux digitaliques. Il en est de même pour le genre *Cotyledon* et les kalanchoés (*Kalanchoe* spp.), des plantes grasses de la famille des Crassulaceae [107]. Les kalanchoés ont déjà conduit à des intoxications chez le cobaye, parfois associées à de la mortalité [59].

Le goût amer des plantes contenant des glycosides cardiaques prévient habituellement l'ingestion de grandes quantités de matériel végétal et celle-ci est en général associée à des

vomissements [107]. Cependant, le cobaye semble friand de laurier rose et il est incapable de vomir donc il est fortement déconseillé de le laisser s'approcher de ces plantes.

6. Plantes contenant des glycosides cyanogènes

La cyanogénèse, ou la capacité à synthétiser des composés capables de libérer du cyanure d'hydrogène (HCN) par hydrolyse, est retrouvée dans plus de 2 500 espèces végétales. Elle est permise par le catabolisme de glycosides cyanogènes (également appelés hétérosides cyanogénétiques) en présence de β -glucosidases. Ces composés sont généralement retrouvés dans les feuilles, mais sont parfois disséminés dans le reste du végétal [85,123].

Le terme « cyanogénétique » (ou « cyanogène ») appliqué à des plantes ne signifie pas seulement qu'il y a synthèse ou présence de glycosides cyanogènes dans cette espèce végétale, mais aussi que l'hydrolyse enzymatique produisant de l'HCN libre et d'autres composés est possible à partir des enzymes de la plante. Ces plantes contiennent donc aussi des β -glucosidases [306].

D'après certaines études réalisées sur un grand nombre d'échantillons, les espèces des familles suivantes ne contiendraient pas, ou très peu et occasionnellement, de composés cyanogénétiques. Les Aceraceae, les Buxaceae et les Oleaceae ne semblent pas être cyanogènes, alors que certaines espèces de Calycanthaceae, de Celastraceae, de Taxaceae, de Taxodiaceae et de Tiliaceae peuvent, dans certaines conditions, réaliser de la cyanogénèse.

A l'inverse, certaines familles comportent plusieurs espèces très cyanogènes, comme les Apocynaceae, les Magnoliaceae, les Platanaceae, les Rosaceae et les Saxifragaceae. Toutes les plantes citées ci-dessous ont présenté une réaction positive (coloration bleu foncé) sur du papier Feigl-Anger, ce qui signifie que le matériel végétal testé contient au moins 50 mg d'acide cyanhydrique par kilogramme de matière fraîche [85]. La dose létale de cyanure est comprise entre 0,5 et 3,5 mg/kg de PV, chez l'homme, celle du cyanure d'hydrogène est de 2 mg/kg de PV, chez les ovins et bovins [37] et de 0,5 mg/kg de PV chez le chien, respectivement [45]. Quatre mg/kg de PV de cyanure en voie IV est une dose létale chez le cobaye [240]. Toutes ces plantes présentant une réaction positive sur du papier Feigl-Anger produisent assez d'acide cyanhydrique pour tuer un homme ou un animal si les quantités ingérées sont suffisantes [85]. Parmi les Magnoliaceae, la présence de composés cyanogènes a été trouvée, par exemple, dans les feuilles immatures de l'arbre d'ornement le tulipier de Virginie (*Liriodendron tulipifera* L.),

mais uniquement dans les pétales du magnolia à feuilles acuminées (*Magnolia acuminata* L.) et du magnolia de Soulange (*Magnolia soulangeana* Soul.).

Parmi les Platanaceae, des glycosides cyanogènes ont été trouvés dans les feuilles immatures du platane d'Amérique (ou Sycamore, *Platanus occidentalis* L.) et du platane commun (*Platanus acerifolia* Willd.).

Plus de 160 espèces de la famille des Rosaceae sont cyanogènes. Le plus souvent, seules les feuilles sont cyanogénétiques, mais parfois les fleurs, les fruits et les graines peuvent libérer du cyanure d'hydrogène. Toutes les espèces d'Amélanthier (*Amelanchier* spp.), de Cotonéaster (*Cotoneaster* spp.) et du genre *Prunus* sont fortement cyanogènes, de même que le cognassier du Japon (*Chaenomeles japonica* Lindl.), l'arbre aux perles retrouvé en Asie et au Japon (*Exochorda racemosa* Rehd.), le sorbier des oiseaux (*Sorbus aucuparia* L.) ou encore les graines de pommier japonais (*Malus floribunda* Sieb.) [85]. L'amande des noyaux et les pépins de certains fruits de Rosaceae, pourtant largement consommés par l'homme, contiennent des glycosides cyanogènes : les pommes (*Malus* spp.), les pêches (*Prunus persica* (L.) Batsch.), les cerises (*Prunus* spp.) ou encore les abricots (*Prunus armeniaca* L.). Ils sont responsables d'intoxications similaires à celles observées lors d'ingestion de laurier-cerise [87].

Parmi les Saxifragaceae, de nombreuses espèces de groseillers et du genre *Hudrangea* (dont le plus connu est l'hortensia) contiennent des hétérosides cyanogénétiques [85].

Il en existe aussi dans les troscarts (plantes herbacées retrouvées dans les marais du genre *Troglochin*, famille des Juncaginaceae), le sureau (*Sambucus* spp., famille des Caprifoliaceae) ou encore les sorghos (*Sorghum* spp., famille des Poaceae) [87].

Des glycosides cyanogènes caractéristiques ont été identifiés et certains sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous. En général, seuls un ou deux glycosides caractéristiques sont présents dans une famille de plante. Par exemple, dans la famille des Poaceae se trouve de la dhurrine, chez les Compositae de la linamarine, chez les Polypodiaceae de la prunasine et de la vicianine et, chez les Rosaceae, de l'amygdaline et de la prunasine, respectivement [306].

Tableau 2. Exemples de glycosides cyanogènes retrouvés dans certaines plantes

Source [306]

++ : majoritairement

Glycoside cyanogénique	Plante	Famille
La linamarine (ou linamaroside)	Manioc (<i>Manihot esculenta</i> Crantz.)	Euphorbiaceae
	Lin cultivé (<i>Linum usitatissimum</i> L.)	Linaceae
	Trèfle blanc (<i>Trifolium repens</i> L.)	Fabaceae
La dhurrine	<i>Sorghum</i> spp.	Poaceae
L'amygdaline (ou amygdalosite)	Plantes de la famille des Rosacées (graines ++)	Rosaceae
La lotaustaline	Lotier corniculé (<i>Lotus corniculatus</i> L.)	Fabaceae
	<i>Manihot</i> spp.	Euphorbiaceae
La vicianine	<i>Vicia</i> spp. (graines)	Fabaceae
La prunasine	<i>Prunus</i> spp. (graines ++)	Rosaceae

Malgré la présence de glycosides cyanogènes dans de nombreuses plantes, il a été remarqué que parfois ces glycosides n'ont pas ou peu d'effet sur les herbivores. Quatre facteurs pourraient expliquer cette observation [123], soit :

- La concentration en glycosides cyanogéniques dans la plante en cause peut être inférieure au seuil de toxicité. Il a notamment été observé des concentrations variables en fonction de l'âge des feuilles et des conditions environnementales, ce qui rend une plante inoffensive, dans certaines conditions, et létale, dans d'autres. Ceci est bien illustré par les sorghos (*Sorghum* spp.) qui sont très toxiques chez les herbivores s'ils sont ingérés jeunes, mais qui peuvent être pâturés lorsque le plant est mature ;
- L'animal a pu s'adapter à son alimentation qui contient du cyanure d'hydrogène et améliorer les mécanismes d'élimination de l'HCN. La détoxification du cyanure d'hydrogène est permise principalement par la combinaison de l'HCN au thiosulfate via la rhodanase, chez l'homme et les animaux (mécanisme détaillé pour le laurier-cerise sur la figure 19 page 137). Le thiocyanate formé n'est pas toxique et peut être éliminé par voie urinaire. Il a été observé chez l'homme et les animaux qui consomment régulièrement de la nourriture fortement cyanogénique une augmentation de la production de rhodanase. Ceci a pour conséquence une élévation du seuil de tolérance aux cyanures ;
- La plante cyanogène a pu être ingérée au milieu d'une ration et les effets toxiques ne s'exprimeraient pas. En effet, le seuil de tolérance du cyanure peut varier en fonction des quantités de protéines dans la ration, car la cystéine fournit le sulfure nécessaire à la formation du thiocyanate et favorise donc cette voie de détoxification ;

- L'animal a pu ingérer les feuilles sans réaliser trop de lésions tissulaires végétales (en mastiquant peu, par exemple), ce qui limite la libération des glycosides cyanogènes et des β -glucosidases qui les dégradent, contenus tous deux dans le matériel végétal même s'ils sont dans des compartiments cellulaires différents [306]. Ainsi l'enzyme et son substrat ont un contact limité, et la production d'HCN est réduite.

De plus, il a été constaté que les mammifères n'ingèrent pas de plantes cyanogènes en grande quantité lorsque d'autres plantes sont à leur disposition. Les plantes cyanogéniques ont un goût amer, ce qui permet de limiter leur ingestion par des herbivores et ainsi de permettre la survie de la plante. En conditions expérimentales avec un choix binaire, les animaux ingèrent le plus souvent la plante non cyanogène et ne sont donc pas intoxiqués.

Ainsi, toutes les plantes cyanogénétiques ne contiennent pas assez de cyanures pour être considérées comme des plantes toxiques et l'ingestion de glycosides cyanogènes contenus dans les plantes n'est pas toujours associée à une intoxication, chez les herbivores. Néanmoins il reste prudent d'écartier toute exposition des cobayes à ces plantes [123].

7. Plantes responsables de calcinose

La calcinose regroupe des maladies associées à des dépôts de calcium dans les tissus animaux. Chez le cobaye la calcinose induite par *Solanum malacoxylon* Sendtn. a été démontrée, et les mêmes symptômes ont été observés dans d'autres espèces animales suite à l'ingestion de jasmin de jour (*Cestrum diurnum* L., famille des Solanaceae, présent en Floride et dans le Sud-Est des Etats-Unis), d'avoine dorée (ou avoine jaunâtre, *Trisetum flavescens* (L.) P.Beauv., famille des Poaceae, présente en Europe) et d'une autre Solanaceae, *Nierembergia veitchii* Hook. Toutes ces plantes contiennent un métabolite glycosidique actif de la vitamine D₃ qui interfère avec le métabolisme du calcium. Le principal métabolite contenu dans ces plantes est le 1,25-dihydroxy-cholécalciférol (1,25(OH)₂D₃) et son mécanisme d'action conduisant à la calcinose est détaillé pour le solanum à feuilles glauques sur la figure 20 (page 142) [205,213,271]. L'ensemble de chaque plante est généralement toxique, avec des concentrations en 1,25(OH)₂D₃ de 1 μ g/g de matière sèche pour le jasmin de jour, par exemple [172]. L'avoine dorée étant la seule de ces trois plantes à être retrouvée en Europe, il est recommandé d'éviter tout contact entre le cobaye et cette poacée.

8. Plantes responsables de lathyrisme

En plus des deux gesses citées dans la partie deux, d'autres espèces du genre *Lathyrus* sont responsables de lathyrisme. Comme il a déjà été évoqué, les BAPN (β -aminopropionitrile) sont présents dans les espèces du genre *Lathyrus* responsables de lésions osseuses (et vasculaires chez certaines espèces animales comme le rat), mais seraient absentes dans celles responsables de neurolathyrisme [19].

En plus de la gesse commune (*Lathyrus sativus* L.), plusieurs espèces du genre *Lathyrus* ont des effets neurologiques chez les animaux, à savoir la gesse chiche (ou gessette, *Lathyrus cicera* L.), la gesse climène (*Lathyrus clymenum* L.), la gesse à larges feuilles (ou pois vivace, *Lathyrus latifolius* L.), la gesse des bois (*Lathyrus sylvestris* L.) et la gesse à fruits ronds (ou gesse à graines rondes, *Lathyrus sphaericus* Retz.). Des effets similaires ont été observés avec la vesce commune (ou vesce cultivée, *Vicia sativa* L.) et l'ervillier (*Ervum ervilia* (L.) Willd.), plantes retrouvées en France [19]. Ces plantes du genre *Lathyrus* ainsi que la vesce commune et l'ervillier ne contiennent pas de BAPN et ne provoquent donc pas d'ostéolathyrisme [79]. Plusieurs molécules en plus de l'ODAP (β -N-oxalyl-L- α,β -diaminopropionique) sont responsables de neurolathyrisme et leurs formules chimiques sont relativement proches (Figure 22). Il s'agit de la β -cyano-L-alanine (BCLA) retrouvée par exemple dans la vesce commune et dans la vesce à feuilles étroites (*Vicia angustifolia* Reich.), et de l'acide L- α,γ -diaminobutyrique (LDBA) isolé de la gesse à larges feuilles ou encore des graines de la gesse des bois [19,267].

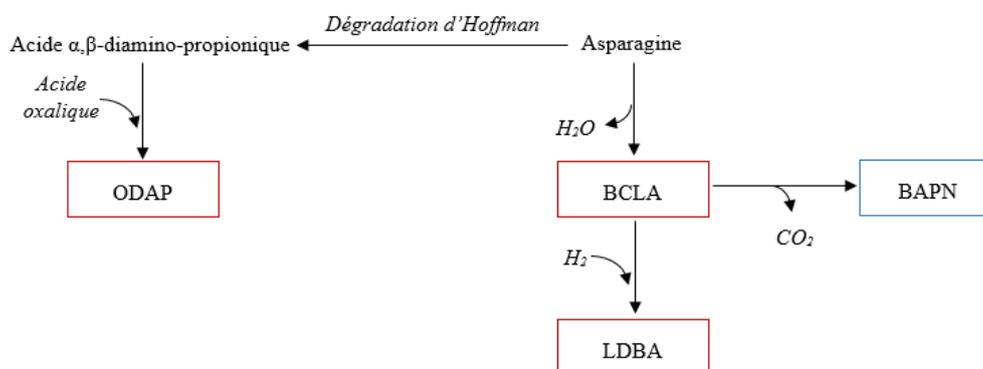


Figure 22. Hypothèses quant au métabolisme permettant la formation de composés responsables de lathyrisme

Source [19]

Encadré rouge : molécules responsables de neurolathyrisme ; encadré bleu : molécule responsable d'ostéolathyrisme ; ODAP : β -N-oxalyl-L- α,β -diaminopropionique ; BCLA : β -cyano-L-alanine ; LDBA : acide L- α,γ -diaminobutyrique ; BAPN : β -aminopropionitrile

Il semblerait que la gesse hérissée (ou gesse hirsute, *Lathyrus hirsustus* L.) et le « Singletary pea » (*Lathyrus pusillus* Elliott., originaire du sud des Etats-Unis) soient responsables aussi bien de neurolathyrisme que d'ostéolathyrisme. Les graines sèches de *Lathyrus pusillus* Elliott. contiennent 0,062% de BAPN, le composé toxique responsable des lésions osseuses et vasculaires chez certaines espèces animales. La gesse hérissée n'en contiendrait que des traces, suggérant un faible effet toxique pour les os (Tableau 3) [19].

Les teneurs en composés responsables de lathyrisme dans certaines graines sèches sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Teneurs en composés responsables de lathyrisme dans les graines de plusieurs plantes des genres *Lathyrus* et *Vicia*

Sources [19,219]

L. : *Lathyrus* ; V. : *Vicia*

Ostéolathyrisme		Neurolathyrisme					
BAPN		BCLA		LDBA		ODAP	
Plante	%	Plante	%	Plante	%	Plante	%
<i>L. odoratus</i> L.	0,05-0,16	<i>V. sativa</i> L.	0,15	<i>L. latifolius</i> L.	0,51-0,67	<i>L. sativus</i> L.	0,1-2,5
<i>L. pusillus</i> Elliott.	0,062	<i>V. angustifolia</i> Reich.	0,09-0,12	<i>L. sylvestris</i> L.	4		
<i>L. hirsutus</i> L.	Traces			<i>L. sylvestris</i> var. <i>wagneri</i> L.	1		
				<i>L. aurantius</i> K.Koch.	1		
				<i>L. cirrhosus</i> Ser.	1		
				<i>L. gorgoni</i> Parl.	1		
				<i>L. grandiflora</i> L.	1		
				<i>L. heterophyllus</i> L.	1		
				<i>L. laevigatus</i> (Waldst. Et Kit.) Gren.	1		
				<i>L. luteus</i> (L.) Peterm.	1		
				<i>L. multiflora</i> L.	1		
				<i>L. rotundifolius</i> Willd.	1		
				<i>L. tuberosus</i> L.	1		

Des teneurs en BAPN de 0,1 à 0,4% de la ration induisent chez les rats des signes d'ostéolathyrisme et d'angiolathyrisme [19]. Des rations contenant 50% de graines de *Lathyrus odoratus* L. ou de *Lathyrus sativus* L. provoquent, chez les cobayes, des signes d'ostéolathyrisme et de neurolathyrisme, respectivement [9,19]. Les autres plantes présentées ci-dessus sont responsables d'intoxication, dans d'autres espèces animales. Bien que non démontrées chez le cobaye, les intoxications par les plantes citées dans le tableau 3 semblent être probables du fait de la sensibilité du cochon d'Inde à l'ODAP ou au BAPN. Il est donc fortement conseillé d'éviter tout contact entre le cobaye et ces plantes dont la grande majorité est retrouvée en France.

9. Plantes responsables d'irritation gastro-intestinale

Les plantes responsables de troubles digestifs sont très nombreuses et seules quelques unes sont présentées ici. Des douleurs abdominales et de la diarrhée peuvent être couramment observées lors d'intoxication végétale, quelle que soit la plante incriminée. Les autres signes observés sont en général de l'hypersalivation, de la nausée, des stomatites, de la diarrhée parfois hémorragique, mais aussi des ulcères gastriques et intestinaux. Selon les composés en jeu et, notamment lorsque des raphides d'oxalate de calcium sont présents, il est possible d'observer une tuméfaction de la cavité buccale et parfois de l'œsophage. Des troubles respiratoires secondaires peuvent alors être rapportés. Les plantes contenant des oxalates de calcium peuvent donc être responsables de troubles digestifs mais ont déjà été présentées (cf la partie concernant les plantes contenant des oxalates de calcium - page 159).

Comme précisé précédemment, les plantes à bulbe (familles des Liliaceae et des Amaryllidaceae) provoquent souvent des troubles gastro-intestinaux, comme les tulipes qui renferment dans leur bulbe des composés irritants dont les tulipalines A et B et le tuliposide A. Les plantes du genre *Galanthus* et *Narcissus* contiennent des alcaloïdes contenus majoritairement dans le bulbe, dont la lycorine. Les composés en cause dans l'irritation gastro-intestinale provoquée par les plantes du genre *Hyacinthus*, *Crocus* et le muscari d'Arménie (*Muscari armeniacum* Leichtl. Ex Bak.) n'ont pas été décrits. Il est important de ne pas confondre les crocus et les colchiques (*Colchicum* spp.) ; les premiers ne provoquent que des troubles digestifs modérés alors que les seconds peuvent induire la mort de l'animal. Les crocus fleurissent majoritairement au printemps mais certains, tels que le saffran (*Crocus sativus* L.) et le crocus de Bieberstein (*Crocus speciosus* M.Bieb.), ne sont en fleur qu'en automne, c'est-à-dire au même moment que les colchiques qui n'ont néanmoins que des inflorescences à cette période, sans feuille. Les colchiques étant très toxiques et potentiellement létales, il est conseillé, en cas d'ingestion d'une plante de type « crocus » en automne, de considérer que l'animal a ingéré une plante du genre *Colchicum* [197].

Les espèces du genre *Cyclamen*, *Gladiolus* (le bulbe est plus toxique que les feuilles), *Iris* (le rhizome est le plus toxique) et l'Arisème petit-prêcheur (*Arisaema triphyllum* (L.) Schott.) sont aussi en cause. Les composés toxiques présents dans les plantes provoquant des troubles gastro-intestinaux sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous. D'autres plantes libèrent suite à leur ingestion des molécules irritantes pour le tube digestif et sont aussi mentionnées dans ce tableau.

Tableau 4. Composés toxiques responsables de troubles gastro-intestinaux et plantes associées

Adapté de [1,37,179,197,204,231,247,298]

++ : composé majoritaire

Composés toxiques	Plante	Famille
Tulipalines A et B Tuliposide A	Genre <i>Tulipa</i>	Liliaceae
Colchicine	Genre <i>Colchicum</i>	Liliaceae
Saponines irritantes : cyclamine, isocyclamine, cyclaminorine, cyclacoumine	Genre <i>Cyclamen</i>	Primulaceae
Saponines triterpéniques, triterpénoides, polyynes	Lierre (<i>Hedera helix</i> L.)	Araliaceae
Résine purgative : irisine Terpénoïdes cytotoxiques Quinines	Genre <i>Iris</i>	Iridaceae
Alcaloïdes : lycorine (appelé aussi narcissine) ++, bromhydrate de galantamine (anti-cholinestérase), coccinine (convulsivant) Raphides d'oxalate de Ca	Genre <i>Galanthus</i> Genre <i>Narcissus</i>	Liliaceae
Raphides d'oxalate de calcium + molécules inflammatoires (histamine, prostaglandines ...)	<i>Arisaema triphyllum</i> (L.) Schott. Genres <i>Philodendron</i> et <i>Dieffenbachia</i>	Araceae
Inconnu	<i>Hyacinthus</i> Muscaris d'Arménie	Liliaceae
	<i>Crocus</i> <i>Gladiolus</i>	Iridaceae
Esters diterpéniques (tiglianes, daphnanes, ingénanes) Lectines (ricine dans le ricin)	Poinsettias (<i>Euphorbia pulcherrima</i> Willd.) Euphorbes Couronne du Christ (<i>Euphorbia milii</i> Des Moulins) Euphorbe panachée (<i>Euphorbia marginata</i> Pursh.) Croton (<i>Codiaeum variegatum</i> L.) Ricin commun (<i>Ricinus communis</i> L.)	Euphorbiaceae
Ricine et abrine	Pois rouge (<i>Abrus precatorius</i> L.)	Fabaceae
Choline, alcaloïde, saponosides, acétylcholine	Gui (<i>Phoradendron</i> spp.)	Santalaceae
Diterpènes toxiques (grayanotoxines)	Azalées (<i>Rhododendron</i> spp.)	Ericaceae
Hétérosides coumariniques (daphnoside) Résine (mézéréine)	Bois joli (<i>Daphne mezereum</i> L.)	Thymelaeaceae
Stéroïdes cardioactifs	Héllébore noire (<i>Helleborus niger</i> L.)	Ranunculaceae
Substances purgatives et émétiques	Houx (<i>Ilex aquifolium</i> L.)	Aquifoliaceae
Ligustrine	Troène commun (<i>Ligustrum vulgare</i> L.)	Oleaceae
Esters d'alcool gras	Avocatier (<i>Persea americana</i> Mill.)	Lauraceae
Latex, furocoumarines photosensibilisantes	Ficus (<i>Ficus</i> spp.)	Moraceae

Il est aussi conseillé de limiter l'ingestion d'autres plantes pouvant provoquer de la diarrhée ou de la constipation, chez les cobayes. Les plantes suivantes ont des propriétés astringentes et peuvent induire de la constipation si le cobaye en ingère de trop grandes quantités [255], avec :

- Les feuilles de ronces (en enlevant les épines) ;
- La bourse-à-pasteur (*Capsela* spp.) ;
- Le rumex qui doit être donné uniquement avant que les tiges florales apparaissent. Après ce stade de végétation, les teneurs en oxalates augmentent et deviennent suffisamment élevées pour provoquer une insuffisance rénale aiguë ;
- L'éleusine de l'Inde (*Eleusine indica* L.).

Les pissenlits et l'herbe coupée qui a commencé à fermenter au soleil ont des propriétés laxatives et peuvent induire de la diarrhée si le cobaye en consomme trop [255].

10. Plantes contenant des grayanotoxines

Les diterpènes hétérocycliques dérivés du squelette andromédane (noyau type *ent*-kaurane) sont retrouvés dans les plantes de la famille des Ericaceae. Plusieurs molécules ont été identifiées : des grayanotoxines ont été isolées à partir des *Rhododendron* spp. (les I et III sont les composés majoritaires, la I étant aussi nommée andromédotoxine, rhodotoxine ou acétylandromédol [107]), de l'asébotoxine III à partir de l'andromède du Japon (*Pieris japonica* (Thunb.) D. Don ex G. Don), des rhodojaponines à partir de *Rhododendron japonicum* (A. Gray) Suringar, des lyoniatoxines à partir de *Lyonia ovalifolia* (Wall.) Drude, ou encore des leucothols et des grayanols à partir de *Leucothoe grayana* Max. [144,145]. Toutes ces molécules peuvent être responsables d'intoxications, chez l'homme, via l'ingestion de miel issu de ces plantes butinées, mais aussi d'intoxications directes par ingestion spontanée de ces plantes chez les ruminants (les chèvres principalement), les ânes, les chiens, les chats et même les tortues. Le terme général « grayanotoxines » est fréquemment utilisé pour évoquer l'ensemble de ces diterpènes toxiques. Ces molécules sont présentes dans le nectar, les fleurs, les tiges et les feuilles de ces plantes et sont retrouvées dans les racines des rhododendrons [107,238,245]. Leur mécanisme d'action a été détaillé pour les rhododendrons et azalées (page 82), l'intoxication se caractérise par des troubles digestifs suivis d'une hypotension et d'une dépression des systèmes respiratoire et nerveux central [231].

L'évaluation de la DL₅₀ par voie intra-péritonéale chez des souris a permis de classer ces molécules en fonction de leur toxicité, citées ci-contre par ordre décroissant de toxicité : asébotoxine III, rhodjaponine III, asébotoxine I, désacétyl-lyoniatoxine, rhodjaponine V, grayanotoxine VI et grayanotoxine III. Toutes ces toxines ont une DL₅₀ inférieure à 1 mg/kg, la plus faible étant de 0,1 mg/kg pour l'asébotoxine III [145]. Chez les souris, les DL₅₀ par voie orale des grayanotoxines I et III sont similaires à celles obtenues après administration intrapéritonéale [144]. Les doses létales ne sont pas connues chez le cobaye, mais l'asébotoxine III est plus toxique chez cette espèce que les grayanotoxines I et III par voie intraveineuse, et elle peut provoquer des hémorragies pulmonaires pouvant conduire à leur mort [152,291].

Les plantes contenant des grayanotoxines sont fréquemment retrouvées dans les jardins comme plantes ornementales, voire dans des pots pour certaines. Il est conseillé d'éviter tout contact entre elles et le cobaye si celui-ci est laissé en liberté. Les grayanotoxines présentes dans certaines plantes du genre *Rhododendron* citées dans la deuxième partie induisent une intoxication expérimentale chez le cobaye, ce qui laisse supposer que l'ingestion d'autres Ericaceae contenant des grayanotoxines serait nocive pour l'animal. Plusieurs genres d'Ericaceae en renferment, à savoir les genres *Agauria*, *Craibiodendron*, *Kalmia*, *Leucothoe*, *Lyonia*, *Rhododendron*, *Pernettya* et *Pieris*. Toutefois, toutes les espèces de ces genres ne contiennent pas de grayanotoxines. Celles qui sont connues pour être toxiques ou renfermant des grayanotoxines sont présentées dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Espèces de la famille des Ericaceae contenant des grayanotoxines ou ayant été en cause dans une intoxication

Adapté de [50,72,131,171,196,292,311,319,325,326]

(X) : la présence de grayanotoxine n'a pas toujours été prouvée par isolement du composé toxique, mais les signes d'intoxication étaient similaires à ceux observés lors d'ingestion de plantes contenant des grayanotoxines I ou III, et une ingestion du matériel végétal en cause a été rapportée dans l'anamnèse.

Espèces	Intoxication décrite	Présence de grayanotoxines	Espèces	Intoxication décrite	Présence de grayanotoxines
<i>Agauria</i> sp.			<i>R. galactinum</i> Balf.f. ex Tagg.		X
<i>A. salicifolia</i> (Lam.) Hook. (bois de rempart)	X	(X)	<i>R. hymenanthes</i> (Blume) K.Koch		X
<i>Craibiodendron</i> spp.			<i>R. indicum</i> (L.) Sweet	X	(X)
<i>Craibiodendron yunnanense</i> Franch.		X	<i>R. japonicum</i> (A.Gray) Suringar		X
<i>Kalmia</i> sp.			<i>R. luteum</i> (L.) Sweet	X	X
<i>K. angustifolia</i> L. (laurier des montagnes)		X	<i>R. macrophyllum</i> D.Don ex G.Don	X	(X)
<i>K. latifolia</i> L. (laurier de montagne)	X	X	<i>R. maximum</i> L.		X
<i>Leucothoe</i> spp.			<i>R. metternichii</i> Sieb. & Zucc.		X
<i>Leucothoe grayana</i> Max.		X	<i>R. molle</i> (Blume) G.Don		X
<i>Leucothoe editorum</i> Fernald & B.G. Schub.		X	<i>R. moupinense</i> Franch.		X
<i>Lyonia</i> spp.			<i>R. mucronatum</i> G.Don	X	X
<i>Lyonia ovalifolia</i> (Wall.) Drude		X	<i>R. occidentale</i> A.Gray	X	(X)
<i>Lyonia mariana</i> (L.) D.Don		X	<i>R. ponticum</i> L.	X	X
<i>Rhododendron</i> sp.			<i>R. schlippenbachii</i> Maxim.	X	(X)
<i>R. albiflorum</i> Hook.	X	(X)	<i>R. simsii</i> Planch.	X	X
<i>R. brachycarpum</i> D.Don ex G.Don	X	(X)	<i>R. x sochadzeae</i> Charadze & Davlianidze (<i>R.</i> <i>caucasicum</i> Pall. x <i>R.</i> <i>ponticum</i> L.)		X
<i>R. catawbiense</i> Michx.		X	<i>Pernettya</i> sp.		
<i>R. chrysanthum</i> Pall.		X	<i>Pernettya coriacea</i> Klotzsch		X
<i>R. decorum</i> Franch.	X	X	<i>Pieris</i> sp.		
<i>R. degronianum</i> Carr.		X	<i>P. formosa</i> D.Don	X	X
<i>R. flavum</i> G.Don	X	(X)	<i>P. japonica</i> (Thunb.) D.Don ex G.Don (anciennement <i>Andromeda japonica</i> Thunb.)	X	X

Les intoxications aux plantes du genre *Rhododendron* ou *Kalmia* ont surtout lieu en hiver et au début du printemps, lorsque ces plantes aux feuilles pérennes restent vertes [171]. Les doses toxiques connues sont les suivantes :

- 0,2% du PV des bovins pour les plantes toxiques du genre *Rhododendron* [171] ;
- 0,4% du PV des bovins pour les plantes toxiques du genre *Kalmia* [171] et, d'après Bischoff *et al.* (2014), entre 0,1 et 0,6% du PV des ruminants pour les feuilles fraîches de ces plantes. La dose toxique varie en fonction de la saison, de l'espèce végétale en cause et du ruminant intoxiqué [28] ;
- 0,1% du PV des chèvres pour les feuilles fraîches de *Pieris japonica* (Thunb.) D.Don ex G.Don [239].

11. Plantes contenant des molécules agonistes des canaux sodiques

Certaines plantes contiennent des toxines capables d'agir selon le même mécanisme que les grayanotoxines, à savoir le blocage des canaux sodiques voltage-dépendant en position ouverte. L'influx de sodium dans les cellules neuronales et cardiaques est alors permanent, ce qui prolonge la dépolarisation membranaire et a, entre-autre, des conséquences cardiaques et nerveuses. En plus des plantes précédemment décrites, peuvent être citées [35] :

- L'aconit napel (*Aconitum napellus* Thunb., famille des Ranunculaceae) qui renferme de l'aconitine ;
- Le vétrate blanc (*Veratrum album* L., famille des Melanthiaceae) qui contient de la protoverine ;
- Une espèce de zégadène appelée sable de montagne (*Zigadenus paniculatus* (Nutt.) S.Watson, famille des Melanthiaceae), qui renferme de la zigadenine.

Cette dernière plante est plutôt retrouvée de l'autre côté de l'Atlantique, aux Etats-Unis et au Canada. Les deux premières sont largement présentes en France.

12. Plantes contenant de la swainsonine

La swainsonine, un alcaloïde indolizidinique, est un inhibiteur de l' α -mannosidase et de la mannosidase II, et est responsable d'une maladie de stockage lysosomal. Des intoxications à la swainsonine chez le cobaye ont été décrites expérimentalement lors d'ingestion d'ipomée fistuleuse (*Ipomoea carnea* Jacq., Convolvulaceae) et de Pois lisse Darling (*Swainsona galegifolia* (Andrews) R.Br., Fabaceae) (cf pages 73 et 84). Parmi les fabacées, trois genres botaniques contiennent cet alcaloïde : il s'agit des *Astragalus*, *Oxytropis* et *Swainsona*. Il a aussi été rapporté la présence de swainsonine dans certaines plantes de la famille de Malvaceae (dans une seule espèce) et des Convolvulaceae. Dans cette dernière famille, les genres *Ipomoea* et *Turbina* sont concernés. Certaines plantes de ces genres ne sont pas toxiques mais d'autres sont responsables de l'intoxication appelée « locoïsme », chez les ruminants. La toxicité est due à la présence de swainsonine, elle-même liée à la présence d'endophytes. En effet, la synthèse de swainsonine dans les genres *Astragalus* et *Oxytropis* est réalisée via un un ascomycète endophyte, *Undifilum* spp., et de *Chaetothyriales* spp. pour *Swainsona galegifolia* (Andrews) R.Br. et l'ipomée fistuleuse [62,63]. La transmission de ces endophytes peut être horizontale et verticale [63]. *Undifilum* spp. est en général retrouvé sur la graine, mais il a été aussi isolé à partir des tiges, des feuilles et des fleurs des plantes *Astragalus* spp. et *Oxytropis* spp. qui renferment de la swainsonine [251]. *Chaetothyriales* spp. est aussi détecté sur les graines et le reste de la plante, et les mycéliums sont visibles sur la surface des feuilles [62,63].

La synthèse de swainsonine augmente au cours de la maturation du tissu végétal. Les concentrations sont donc faibles dans les tissus jeunes, et elles diminuent rapidement quand le matériel végétal sèche. Ce sont donc les tissus matures qui présentent le plus grand risque toxique. Un stress hydrique est aussi associé à une augmentation de la synthèse de swainsonine [63].

L'intoxication ayant été démontrée chez le cobaye pour deux des espèces végétales contenant de la swainsonine, il est prudent de considérer que, comme pour le bétail, les autres plantes peuvent induire une maladie de stockage lysosomale (Tableau 6) [63].

Tableau 6. Plantes contenant de la swainsonine

Source [63]

Plante	Famille
<i>Ipomoea carnea</i> Jacq. <i>Ipomoea polpha</i> R.W.Johnson <i>Ipomoea riedelii</i> Meisn. <i>Ipomoea sericophylla</i> Meisn. <i>Ipomoea sp.</i> Q6 (aff. <i>calobra</i>) <i>Ipomoea verbascoidea</i> Choisy <i>Turbina cordata</i> (Choisy) D.F.Austin & Staples	Convolvulaceae
<i>Sida carpinifolia</i> L.f.	Malvaceae
<i>Astragalus</i> spp. (25 espèces) <i>Oxytropis</i> spp. (9 espèces) <i>Swainsona canescens</i> (Benth.) F.Muell. <i>Swainsona galegifolia</i> (Andrews) R.Br. <i>Swainsona greyana</i> Lindl.	Fabaceae

Bien qu'originaires d'autres régions du monde, ces plantes peuvent être retrouvées en France. *Astragalus* et *Oxytropis* sont initialement retrouvées dans les régions tempérées de l'hémisphère nord et en Amérique du Sud, alors que *Swainsona* est trouvée en Australie [62,63].

13. Plantes contenant des antagonistes muscariniques

Les plantes contenant des alcaloïdes à action antagoniste muscarinique font partie de la famille des Solanaceae. Le syndrome antimuscarinique décrit pour la belladone (page 147) est observé chez les animaux intoxiqués à l'hyoscyamine et/ou à l'atropine. Ces deux toxines sont retrouvées dans la trompette des anges écarlates (*Brugmansia sanguinea* Schinz.), la jusquiame noire (*Hyoscyamus niger* L.) et dans des plantes déjà décrites, la belladone et le datura stramoine. Cependant, le cobaye possède une atropinase hépatique à forte activité qui permet une élimination plus rapide de ces molécules toxiques que chez les autres espèces animales [25]. Aucun signe d'intoxication n'a été décrit à l'heure actuelle chez le cochon d'Inde mais il est tout de même conseillé d'éviter l'exposition à ces plantes. L'ingestion de grandes quantités de matériel végétal pourrait conduire à une saturation du système enzymatique et donc à des signes d'intoxication.

Il est aussi recommandé d'éviter tout contact avec des Solanaceae contenant d'autres alcaloïdes à action antimuscarinique, tels que la solanine. Contrairement à l'atropine et à l'hyoscyamine, le cobaye y est sensible et des intoxications ont été décrites à la suite de l'ingestion de morelle noire, contenant de la solanine. Les troubles digestifs et nerveux prédominent dans le tableau clinique [181]. Les autres solanacées contenant de la solanine sont la douce-amère (*Solanum dulcamara* L.), le pommier d'amour (*Solanum pseudocapsicum* L.) et la pomme de terre (*Solanum tuberosum* L.) [35]. Pour cette dernière, les glycoalcaloïdes toxiques sont présents dans toutes les parties de la plante (racines, tubercule, feuilles, germes) mais les plus fortes concentrations sont retrouvées dans le feuillage, les fleurs, les tiges, les germes et le périoderme. Les fruits mûrs contiennent les plus faibles quantités de solanine. Certains facteurs peuvent néanmoins participer à l'augmentation de la teneur en solanine : des lésions du tissu végétal, un stress (hydrique par exemple), l'immaturation (une pomme de terre verte), un stockage sous de faibles températures ou sous une forte luminosité. En dehors de ces mauvaises conditions de culture et/ou de stockage, les tubercules de pomme de terre contiennent de faibles concentrations en solanine. Il reste malgré tout conseillé d'éviter de donner des épluchures de pomme de terre au cobaye et de le laisser manger la plante, ingestion qui a déjà conduit à une intoxication, d'après le CNITV [59]. La présence d'alcaloïdes confère généralement un goût amer qui limite l'ingestion de la plante par un animal [18].

14. Plantes contenant des taxines

Bien qu'aucun cas d'intoxications avec de l'if à baie ou commun ne soit documenté chez le cobaye, cette plante a été à l'origine d'un appel pour cet animal au CNITV [59]. Des expériences *in vitro* sur cœur et muscle papillaire isolés de cochon d'Inde ont été réalisées en présence d'alcaloïdes d'if, les taxines A et B notamment (la B étant le composé majoritaire), et ont révélé une toxicité cardiovasculaire [6].

L'if commun (*Taxus baccata* L.), seul if présent en France dans les jardins, l'if du Canada (*Taxus canadensis* Marsh.) et l'if du Japon (*Taxus cuspidata* Siebold & Zucc.) sont toxiques à la dose de 0,1% du PV. Toute la plante est toxique à l'exception de la partie charnue du fruit mûr [231]. Les feuilles sont toxiques à tous les stades de croissance et le restent après dessiccation. Si la partie charnue du fruit est inoffensive, la graine est par contre extrêmement toxique [10]. Chez le lapin, la dose toxique est de 10 à 20 feuilles [179].

En plus d'exercer une action irritante sur le tube digestif, les alcaloïdes de l'if sont cardiotoxiques (effet inotrope négatif et blocs atrio-ventriculaires par inhibition de la dépolarisation des cellules cardiaques due à l'inhibition des flux de calcium et de sodium) et neurotoxiques (agitation, tremblements puis paralysie, dyspnée). Le pronostic est très réservé si des signes cardiaques et nerveux apparaissent. La prudence est donc de rigueur lorsque le cobaye est laissé en liberté dans le jardin [6,179,231].

15. Plantes contenant des toxalbumines ou des phytotoxines

Parmi les plantes contenant des toxalbumines ou des phytotoxines peuvent être cités le ricin commun (*Ricinus communis* L., famille des Euphorbiaceae), le robinier faux-acacia (*Robinia pseudoacacia* L., famille des Fabaceae) et le pois rouge (*Abrus precatorius* L., famille des Fabaceae). Deux de ces plantes ont déjà été citées dans la partie sur les troubles digestifs, le composé principal étant la ricine. L'abrine est aussi présente dans le pois rouge. Les principes toxiques du robinier faux-acacia sont une lectine, la robine, une phytotoxine, la robinine et un glycoside, la robitine [301]. Les toxalbumines ou phytotoxines ou lectines inhibent la synthèse protéique dans les ribosomes, ce qui induit la mort cellulaire, les premières cellules concernées étant les cellules de la muqueuse intestinale dont le renouvellement est rapide. Concernant le ricin et le pois rouge, bien que toute la plante soit toxique, ce sont surtout les graines qui sont toxiques. Leur toxicité augmente lorsque les graines sont cassées ou mâchées. Les graines sont toxiques à la dose de 1 g/kg pour le lapin [179,231]. Les parties toxiques du robinier faux-acacia sont les feuilles, surtout quand elles sont sèches, les jeunes racines, les gousses, les graines et l'écorce [10]. En plus des troubles digestifs décrits, des troubles neuromusculaires et rénaux peuvent survenir (hématurie, azotémie, tremblements, ataxie) [179,231]. Les autres plantes connues pour contenir des toxalbumines qui inhibent la synthèse protéique sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7. Plantes contenant des toxalbumines

Source [35]

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Toxine
<i>Abrus precatorius</i> L.	Pois rouge	Fabaceae	Abrine, ricine
<i>Hura crepitans</i> L.	Arbre sablier	Euphorbiaceae	Huratoxine
<i>Jatropha cathartica</i> Teran & Berl.	Jicamilla	Euphorbiaceae	Curcine
<i>Momordica charantia</i> L.	Margose, momordique	Cucurbitaceae	Momordine
<i>Phoradendron tomentosum</i> (DC.) Engelm. ex A. Gray.	Gui	Santalaceae	Phoratoxine
<i>Ricinus communis</i> L.	Ricin commun	Euphorbiaceae	Ricine
<i>Robinia pseudoacacia</i> L.	Robinier faux-acacia	Fabaceae	Robine

16. Plantes contenant des agents pro-convulsivants

Les cobayes sont sensibles à la cicutoxine de la ciguë aquatique (*Cicuta virosa* L.) et présentent un tableau clinique dominé par les troubles neurologiques (page 52). Bien que non rapportées dans cette espèce animale, des intoxications avec la même expression clinique ont eu lieu suite à l'ingestion de diverses plantes (Tableau 8). Il a toutefois été constaté des différences concernant le potentiel convulsivant, par exemple, celui de la cicutoxine serait beaucoup plus élevé que celui de la ranunculine. Les alcaloïdes de certaines de ces plantes tels que la coniine de la grande ciguë ou la cytisine du cytise faux-ébénier agissent comme la nicotine, un agoniste de l'acétylcholine, et ont aussi une action cardiovasculaire (hypertension, tachycardie, ...) [35].

Tableau 8. Plantes contenant des agents pro-convulsivants

Source [35]

Cases grisées : plantes dont les alcaloïdes agissent comme la nicotine

Toxine	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille
Aéthusine	Petite ciguë	<i>Aethusa cynapium</i> L.	Apiaceae
Cicutoxine	Ciguë aquatique	<i>Cicuta virosa</i> L.	
Coniine et γ -conicéine	Grande ciguë	<i>Conium maculatum</i> L.	
Coriamyrtine	Corroyère à feuilles de myrte ou redoul	<i>Coriaria myrtifolia</i> L.	Coriariaceae
Cytisine	Cytise faux-ébénier	<i>Laburnum anagyroides</i> Medik.	Fabaceae
Hypoglycine	Akée	<i>Blighia sapida</i> K.D.Koenig	Sapindaceae
Méthylcytisine	Actée à grappes bleues	<i>Caulophyllum thalictroides</i> (L.) Michx.	Berberidaceae
Nicotine	Tabac	<i>Nicotiana tabacum</i> L.	Solanaceae
Oenanthotoxine	Oenanthe safranée	<i>Oenanthe crocata</i> L.	Apiaceae
Protoanémonine	Souci d'eau	<i>Caltha palustris</i> L.	Ranunculaceae
Ranunculine	Anémone couronnée	<i>Anemone coronaria</i> L.	
	Clématite des haies	<i>Clematis vitalba</i> L.	
	Renoncule âcre (bouton d'or)	<i>Ranunculus acris</i> L.	
Strychnine	Vomiquier	<i>Strychnos nux-vomica</i> L.	Loganiaceae

Ces molécules agissent sur le système neuromusculaire. Selon la molécule, le mécanisme en jeu peut être un antagonisme de l'acide γ -aminobutyrique, une modification des concentrations en acétylcholine, une hypoglycémie ou encore une perturbation des canaux sodiques [35].

A titre d'exemple, la grande ciguë est entièrement toxique, bien que les plus fortes concentrations en alcaloïdes soient retrouvées dans les racines, les fruits et les graines. Ces dernières restent toxiques tant que le tégumen est intact. La γ -conicéine est huit fois plus toxique

que la conicine et elle prédomine dans les stades végétatifs précoces. C'est pourquoi les repousses qui ont lieu en automne sont aussi très toxiques [34,233].

La corroyère à feuilles de myrte ou redoul est entièrement toxique et l'intoxication peut survenir à la suite de l'ingestion de tiges, de branches ou de fruits [10].

Enfin, des effets tératogènes ont été décrits en sus, après l'ingestion chronique à faibles doses de certaines de ces plantes [153].

17. Plantes hépatotoxiques

Les plantes en cause dans des intoxications caractérisées par une hépatotoxicité contiennent souvent des alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques. Le séneçon de Jacob et des plantes du genre *Crotalaria* ont provoqué expérimentalement des intoxications chez le cobaye (pages 68 et 92). Elles sont caractérisées par une maladie veino-occlusive. Le métabolisme du cobaye pour la jacobine est cependant plus lent que pour la sénécionine, ce qui rend théoriquement cet animal plus sensible au séneçon de Jacob qu'aux plantes du genre *Crotalaria* [109].

Toutefois, toutes les plantes contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques ne sont pas hépatotoxiques. Plus de 6 000 espèces en contiendraient, soit 3% des plantes qui fleurissent [281]. Les plantes contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques les métabolisent en pyrroles. Ces derniers composés induisent des lésions hépatiques sinusoidales et des lésions cellulaires de l'endothélium pulmonaire, à l'origine de la maladie veino-occlusive décrite page 96. C'est le cas de la vipérine à feuilles de plantain (*Echium plantagineum* L., famille des Boraginaceae) qui contient de l'échimidine [35]. Les plantes contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques font majoritairement partie des familles des Fabaceae, des Boraginaceae et des Asteraceae (aussi nommée Compositae) [257] (Tableau 9). Le nombre d'espèces végétales concernées étant très important, seuls les genres sont cités dans le tableau ci-dessous. Il faut toutefois noter que toutes les espèces d'un genre ne contiennent pas des alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques, comme *Heliotropium strigosum* Willd., de plusieurs espèces du genre *Senecio* (*Senecio amphibolus* Wedd., *Senecio aucheri* (DC.) ...) et du genre *Crotalaria* (*Crotalaria albida* Heyne ex Roth., *Crotalaria candicans* Wight & Arn. ...). Il est malgré tout conseillé de rester prudent vis-à-vis de toutes les espèces de ces genres [281]. Elles peuvent être potentiellement dangereuses pour le cobaye.

Tableau 9. Plantes contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques

Source [281]

Famille	Genre	Famille	Genre
Apocynaceae	<i>Parsonsia</i>	Boraginaceae	<i>Amsinckia</i>
	<i>Urechites</i>		<i>Cynoglossum</i>
Asteraceae	<i>Adenostyles</i>		<i>Echium</i>
	<i>Brachyglottis</i>		<i>Heliotropium</i>
	<i>Cacalia</i>		<i>Lappula</i>
	<i>Doronicum</i>		<i>Myosotis</i>
	<i>Emilia</i>		<i>Paracynoglossum</i>
	<i>Erechtites</i>		<i>Rindera</i>
	<i>Eupatorium</i>		<i>Solenanthus</i>
	<i>Farfugium</i>		<i>Symphytum</i>
	<i>Ligularia</i>		<i>Tournefortia</i>
	<i>Nardosmia</i>		<i>Trichodesma</i>
	<i>Petasites</i>		<i>Ulegbekia</i>
	<i>Senecio</i>	Fabaceae	<i>Crotalaria</i>
	<i>Syneilesis</i>	Ranunculaceae	<i>Caltha</i>
<i>Tussilago</i>	Scrophylariaceae	<i>Castilleja</i>	

D'autres plantes sont hépatotoxiques mais contiennent des composés différents. La tribule terrestre (*Tribulus terrestris* L., famille des Zygophyllaceae) contient trois sapogénines (diosgénine, ruscogénine, gitogénine), responsables de sa toxicité [186]. D'autres plantes sont connues pour leur hépatotoxicité, notamment sur le bétail au Brésil avec des plantes du genre *Cestrum* (famille des Solanaceae) et du genre *Vernonia* (famille des Asteraceae) [296]. Les composés toxiques présents dans *Vernonia mollissima* D.Don ex Hook. & Arn et *Vernonia rubricaulis* Bonpl. sont toujours inconnus, alors que ceux présents dans le gallant de nuit (*Cestrum parqui* L'Hér.) sont des glycosides, des saponines et des alcaloïdes [65,80]. Les *Vernonia* spp. sont des plantes originaires d'Amérique mais la vernone (*Vernonia crinita* Raf.) commence à être plantée en Europe dans des jardins. Le gallant de nuit est une plante ornementale retrouvée en région méditerranéenne. Une méfiance vis-à-vis de ces plantes est donc conseillée.

18. Autres plantes toxiques à éviter

Certaines plantes, conduisant à un tableau clinique varié lors d'intoxication, sont présentées dans cette partie. Elles ne font l'objet d'aucune publication chez le cobaye mais certaines sont à l'origine d'appels au CNITV.

Des plantes à action hépato- et néphrotoxiques en font partie, telles que le chêne (*Quercus* spp., famille des Fagaceae). Les glands majoritairement, mais aussi les feuilles et les bourgeons, renferment des tanins irritants pour les muqueuses digestives. Outre une gastro-entérite parfois hémorragique, des atteintes hépatique et rénale peuvent être observées, chez les nouveaux animaux de compagnie. La toxicité de ces arbres varie selon plusieurs facteurs :

- La maturité des fruits : les glands verts sont les plus toxiques ;
- L'espèce végétale en cause : le chêne pédonculé (*Quercus robur* L.) est le plus toxique ;
- L'âge de l'arbre : les vieux arbres sont moins toxiques.

L'animal peut donc s'intoxiquer en ingérant du matériel végétal mais aussi en buvant de l'eau stagnante présente au pied de l'arbre. Les glands qui y tombent peuvent libérer leurs tanins par infusion. Enfin, il ne faut pas négliger le risque d'occlusion intestinale, le gland pouvant former un corps étranger [179,247].

Les baies de gui (*Phoradendron* spp., famille des Santalaceae) contiennent de la choline, un alcaloïde, des saponosides et de l'acétylcholine. En plus de l'action nécrosante sur la muqueuse digestive décrite précédemment, ces baies sont responsables d'une hypotension et d'une action diurétique. A forte dose, des troubles cardiovasculaires et nerveux ont été rapportés. A l'approche des fêtes, il est donc nécessaire de mettre cette plante hors de portée du cobaye et de faire attention à la chute des baies [247].

Les coquelicots et les pavots qui peuvent être présents dans les jardins contiennent des alcaloïdes pouvant entraîner une prostration, chez les rongeurs. Une intoxication au coquelicot chez le cobaye a d'ailleurs été enregistrée au CNITV.

L'arum est à l'origine de plusieurs intoxications enregistrées par le centre anti-poison [59]. Il a induit des troubles cardiaques et des convulsions, en plus de l'irritation buccale initiale.

Il est de plus en plus fréquent de trouver chez les particuliers des pots avec des avocatiers (*Persea americana* Mill., famille des Lauraceae). L'ensemble de la plante est toxique et contient

des esters d'alcool gras. Ces derniers sont responsables de troubles digestifs, cardiovasculaires, respiratoires et non spécifiques (prostration et mammite chez les lapines et les carnivores domestiques en lactation). La tachycardie et l'insuffisance cardiaque consécutives à l'intoxication entraînent la formation d'œdèmes et d'épanchement, et une congestion pulmonaire a été décrite chez les lapins [247].

Enfin, il est conseillé de limiter les quantités de laitue administrées au cobaye. Elle contient du laudanum qui peut être nocif pour l'animal [255].

Conclusion

Une fois habitués à leur environnement, les cobayes sont curieux et explorent la zone mise à leur disposition. Ils sont exposés aux plantes présentes, dont la toxicité est souvent méconnue par les propriétaires. Les cas d'intoxications végétales spontanées décrits dans la littérature et à l'origine d'appels au CNITV sont peu nombreux mais sont vraisemblablement sous-estimés. Le lien avec une plante n'est pas toujours établi notamment si le cobaye a accès à un jardin, les signes cliniques sont le plus souvent non spécifiques et la mortalité peut survenir brutalement et ne pas être associée à une demande d'autopsie de la part des propriétaires. Ces derniers ne consultent pas toujours un vétérinaire et tous ne connaissent pas le CNITV.

Cependant, l'origine végétale prédomine parmi l'ensemble des causes d'intoxication enregistrées au CNITV, chez le cobaye. Les plantes de la famille des Apocynaceae sont majoritairement en cause, et la plante la plus incriminée est le laurier-rose. L'ingestion de cette plante a souvent de graves conséquences et engendre la mort du cobaye. Grâce à son utilisation en tant qu'animal de laboratoire, on sait désormais que le cobaye est sensible à de nombreux composés toxiques présents dans d'autres plantes, ce qui justifie une vigilance accrue lorsque l'animal est laissé en liberté à l'intérieur ou dans le jardin. Dans tous les cas d'intoxication végétale, la précocité de la prise en charge est primordiale, avec la réalisation d'un traitement symptomatique associé à un traitement spécifique, s'il existe. Malheureusement, l'issue de telles intoxications est souvent ou vraisemblablement mortelle, chez le cobaye, qui ne peut pas vomir. Aussi, le vétérinaire doit avoir à cœur d'informer les propriétaires des risques liés à l'exposition du cobaye à des plantes toxiques.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, **Nathalie PRIYMENKO**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Tiphanie MORALDI** intitulée « **Les intoxications végétales chez le cobaye (*Cavia Porcellus*)** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 12 novembre 2018
Docteur **Nathalie PRIYMENKO**
Maître de Conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur **Claude MOULIS**



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier

Monsieur Jean-Pierre VINEL
Le Président de l'Université Paul Sabatier
par déléation,
La Vice-Présidente de la CEVU



Régine ANDRE-OBRECHT

Mlle Tiphanie MORALDI
a été admis(e) sur concours en : 2013
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 04/07/2017
a validé son année d'approfondissement le : 11/10/2018
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ADEDAPO A. A., OMOLOYE O. A., OHORE O. G. Studies on the toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Abrus precatorius* in rats. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*. 2007. Vol. 74 (1) : 31-36.
- [2] AGARWAL K. C. Therapeutic Actions of Garlic Constituents. *Medicinal Research Reviews*. 1996. Vol. 16 (1) : 111-124.
- [3] AGUIRRE J. I., GOMAR M. S., IGAL S., QUIROGA M. A., PORTIANSKY E. L., GIMENO E. J. Bone changes caused by experimental *Solanum malacoxylon* poisoning in rabbits. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2005. Vol. 25 (1) : 34-38.
- [4] ALÉ S. I., FERREIRA F., GONZÁLEZ G., EPSTEIN W. Allergic contact dermatitis caused by *Lithraea molleoides* and *Lithraea brasiliensis*: Identification and characterization of the responsible allergens. *American Journal of Contact Dermatitis*. 1997. Vol. 8 (3) : 144-149.
- [5] ALI B. H. The toxicity of *Azadirachta indica* leaves in goats and guinea pigs. *Veterinary and human toxicology*. 1987. Vol. 29 (1) : 16-19.
- [6] ALLOATTI G., PENNA C., LEVI R. C., GALLO M. P., APPENDINO G., FENOGLIO I. Effects of yew alkaloids and related compounds on guinea-pig isolated perfused heart and papillary muscle. *Life Sciences*. 1996. Vol. 58 (10) : 845-854.
- [7] ALROY J., ORGAD U., UCCI A. A., GAVRIS V. E. Swainsonine Toxicosis Mimics Lectin Histochemistry of Mannosidosis. *Veterinary Pathology*. 1985. Vol. 22 (4) : 311-316.
- [8] AL-SNAFI A. E. Pharmacological and therapeutic activities of *Hedera helix*- A review. *Journal of Pharmacy*. 2018. Vol. 8 (5) : 41-53.
- [9] AMBA A., SETH K., ALI M., DAS M., AGARWAL A. K., KHANNA S. K., SETH P. K. Comparative Effect of Dietary Administration of *Lathyrus sativus* Pulse on Behaviour, Neurotransmitter Receptors and Membrane Permeability in Rats and Guinea Pigs. *Journal of Applied Toxicology*. 2002. Vol. 22 (6) : 415-421.
- [10] ANADÓN A., MARTÍNEZ-LARRAÑAGA M. R., ARES I., MARTÍNEZ M. A. Chapter 62 - Poisonous Plants of the Europe. In : GUPTA R. C. *Veterinary Toxicology. Basic and Clinical Principles*. London : Academic Press, 2018. p. 891-909.
- [11] APPROACH TO COMPUTER AIDED IDENTIFICATION (IDAO). *Indigofera suffruticosa* Mill. - FABACEAE - Dicotylédone. [En ligne]. Disponible sur : <http://idao.cirad.fr/home> (consulté le 10 juin 2018).
- [12] ATANGWHO I. J., EBONG P. E., EYONG E. U., WILLIAMS I. O., ETENG M. U., EGBUNG G. E. Comparative chemical composition of leaves of some antidiabetic medicinal plants: *Azadirachta indica*, *Vernonia amygdalina* and *Gongronema latifolium*. *African Journal of Biotechnology*. 2009. Vol. 8 (18) : 4685-4689.

- [13] AUSTRALIAN NATIONAL BOTANIC GARDENS - CENTRE FOR AUSTRALIAN NATIONAL BIODIVERSITY RESEARCH. *Swainsona galegifolia*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.anbg.gov.au/gnp/gnp2/swainsona-galegifolia.html> (consulté le 2 mai 2018).
- [14] AXELROD J., UDENFRIEND S., BRODIE B. B. Ascorbic acid in aromatic hydroxylation. III. Effect of ascorbic acid on hydroxylation of acetanilide, aniline and antipyrine *in vivo*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1954. Vol. 111 (2) : 176-181.
- [15] BAER H. Chemistry and immunochemistry of poisonous Anacardiaceae. *Clinics in Dermatology*. 1986. Vol. 4 (2) : 152-159.
- [16] BANDARA V., WEINSTEIN S. A., WHITE J., EDDLESTON M. A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. *Toxicon*. 2010. Vol. 56 (3) : 273-281.
- [17] BARBIER P., BENEZRA C. Allergenic α -Methylene- γ -butyrolactones. Study of the Capacity of β -Acetoxy- and β -Hydroxy- α -methylene- γ -butyrolactone To Induce Allergic Contact Dermatitis in Guinea Pigs. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1986. Vol. 29 (5) : 868-871.
- [18] BARCELOUX D. G. Potatoes, Tomatoes, and Solanine Toxicity (*Solanum tuberosum* L., *Solanum lycopersicum* L.). *Disease-a-Month*. 2009. Vol. 55 (6) : 391-402.
- [19] BARROW M. V., SIMPSON C. F., MILLER E. J. Lathyrism: A Review. *The Quarterly Review of Biology*. 1974. Vol. 49 (2) : 101-128.
- [20] BAYAZIT V., KONAR V. Analgesic effects of scilliroside, proscillaridin-A and taxifolin from squill bulb (*Urginea maritima*) on pains. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2010. Vol. 5 (2) : 457-465.
- [21] BECERRA-VERDIN E. M., BERMÚDEZ-BARBA M. V., SALAZAR-LEAL M. E., RODRÍGUEZ J. A., ROMERO-DIAZ V., SOTO-DOMÍNGUEZ A., BALLESTEROS-ELIOZONDO R. G., SAUCEDO-CARDENAS O., PIÑEYRO LOPEZ A., SEPÚLVEDA-SAAVEDRA J. *Karwinskia humboldtiana* (buckthorn) fruit causes Central Nervous System damage during chronic intoxication in the rat. *Toxicon*. 2009. Vol. 53 (6) : 645-651.
- [22] BERARDI L. C., GOLDBLATT L. A. 8. Gossypol. In : LIENER I.E. *Toxic constituents of plant foodstuffs*. New York : Academic Press, 1969. p. 212-266.
- [23] BERMÚDEZ M. V., GONZALES-SPENCER D., GUERRERO M., WAKSMAN N., PIÑEYRO A. Experimental intoxication with fruit and purifier toxins of buckthorn (*Karwinskia humboldtiana*). *Toxicon*. 1986. Vol. 24 (11-12) : 1091-1097.
- [24] BERMÚDEZ M. V., MARTINEZ F. J., SALAZAR M. E., WAKSMAN N., PIÑEYRO A. Experimental acute intoxication with ripe fruit of *Karwinskia humboldtiana* (tullidora) in rat, guinea-pig, hamster and dog. *Toxicon*. 1992. Vol. 30 (11) : 1493-1496.

- [25] BERNHEIM F., BERNHEIM M. L. C. The hydrolysis of homatropine and atropine by various tissues. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1938. Vol. 64 (2) : 209-216.
- [26] BHAGVAT K. Toxic effects in guinea-pigs of diets containing large proportions of *Lathyrus sativus*. *Indian Journal of Medical Research*. 1946. Vol. 34 (2) : 299-304.
- [27] BHUNIA F., SAHA N. C., KAVIRAJ A. Effects of Aniline - An Aromatic Amine to Some Freshwater Organisms. *Ecotoxicology*. 2003. Vol. 12 (5) : 397-404.
- [28] BISCHOFF K., SMITH M. C., STUMP S. Treatment of *Pieris* Ingestion in Goats with Intravenous Lipid Emulsion. *Journal of Medical Toxicology*. 2014. Vol. 10 (4) : 411-414.
- [29] BISWAS K., CHATTOPADHYAY I., BANERJEE R., BANDYOPADHYAY U. Biological activities and medicinal properties of neem (*Azadirachta indica*). *Current Science*. 2002. Vol. 82 (11) : 1336-1345.
- [30] BOEKE S. J., BOERSMA M. G., ALINK G. M., VAN LOON J. J. A., VAN HUIS A., DICKE M., RIETJENS I. M. C. M. Safety evaluation of neem (*Azadirachta indica*) derived pesticides. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004. Vol. 94 (1) : 25-41.
- [31] BORRELLI F., CAPASSO R., IZZO A. A. Garlic (*Allium sativum* L.): Adverse effects and drug interactions in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2007. Vol. 51 (11) : 1386-1397.
- [32] BORRON S. W., STONEROOK M., REID F. Efficacy of Hydroxocobalamin for the Treatment of Acute Cyanide Poisoning in Adult Beagle Dogs. *Clinical Toxicology*. 2006. Vol. 44 (1) : 5-15.
- [33] BOTANIQUE.ORG (FENÊTRE SUR LA BOTANIQUE ET LA BIODIVERSITÉ.). *Gesse (Lathyrus odoratus & sylvestris, Fabaceae, Fabales)*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.botanique.org/> (consulté le 30 juin 2018).
- [34] BOWMAN W. C., SANGHVI I. S. Pharmacological actions of hemlock (*Conium maculatum*) alkaloids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1963. Vol. 15 (1) : 1-25.
- [35] BRADBERRY S., VALE A. Chapter 23. Biotoxins and xenobiotics. In : AYRES J. G, HARRISON R. M, NICHOLS G. L, MAYNARD R. L. *Environmental Medicine*. London : Edward Arnold Ltd, 2010. p. 276-289.
- [36] BRINGUIER P.-P., PIATON E., BERGER N., DEBRUYNE F., PERRIN P., SCHALKEN J., DEVONEC M. Bracken Fern-Induced Bladder Tumors in Guinea Pigs. *American Journal of Pathology*. 1995. Vol. 147 (3) : 858-868.
- [37] BRUNETON J. *Plantes toxiques : Végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*. 2ème édition. Paris : Editions Tec & Doc, 2001. ISBN : 2-7430-0462-2. 564 pp.
- [38] BUSSER C. Baies, fruits et pseudo-fruits toxiques utilisés en médecine populaire ou en phytothérapie. *Phytothérapie*. 2007. Vol. 5 (1) : 31-36.
- [39] BUTLER W. H., BARNES J. M. Toxic effects of groundnut meal containing aflatoxin to Rats and Guinea-pigs. *British Journal of Cancer*. 1963. Vol. 17 (4) : 699-710.

- [40] CAMBEROS H. R., DAVIS G. K., DJAFAR M. I., SIMPSON C. F. Soft tissue calcification in guinea pigs fed the poisonous plant *Solanum malacoxylon*. *American Journal of Veterinary Research*. 1970. Vol. 31 (4) : 685-696.
- [41] CAPELLO V. Approccio diagnostico alle patologie cutanee del coniglio e dei piccoli roditori da compagnia (Parte terza). *Veterinaria*. 1999. Vol. 13 (3) : 83-92.
- [42] CARLBERG I., MANNERVIK B. [59] Glutathione Reductase. *Methods in enzymology*. 1985. Vol. 113 : 484-490.
- [43] CARLTON B. E., TUFTS E., GIRARD D. E. Water Hemlock Poisoning Complicated by Rhabdomyolysis and Renal Failure. *Clinical Toxicology*. 1979. Vol. 14 (1) : 87-92.
- [44] CARLTON W. W. Crotalaria intoxication in guinea pigs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1967. Vol. 151 (7) : 845-855.
- [45] CHAOUALI N., GANA I., DORRA A., KHELIFI F., NOUIOUI A., MASRI W., BELWAER I., GHORBEL H., HEDHILI A. Potential Toxic Levels of Cyanide in Almonds (*Prunus amygdalus*), Apricot Kernels (*Prunus armeniaca*), and Almond Syrup. *ISRN Toxicology*. 2013. Vol. 2013 : 1-6.
- [46] CHEEKE P. R. Toxicity and metabolism of pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Animal Science*. 1988. Vol. 66 (9) : 2343-2350.
- [47] CHEEKE P. R., PIERSON-GOEGER M. L. Toxicity of *Senecio jacobaea* and pyrrolizidine alkaloids in various laboratory animals and avian species. *Toxicology Letters*. 1983. Vol. 18 (3) : 343-349.
- [48] CHEN K. K., CHOU T. Q. The mode of action of gelsemicine. *Chinese Journal of Physiology*. 1939. Vol. 14 (3) : 319-328.
- [49] CHEN K. K., ROSE C. L., CLOWES G. H. A. Methylene Blue, Nitrites, and Sodium Thiosulphate against Cyanide Poisoning. *Experimental Biology and Medicine*. 1933. Vol. 31 (2) : 250-251.
- [50] CHEN S.-N., ZHANG H.-P., WANG L.-Q., BAO G.-H., QIN G.-W. Diterpenoids from the Flowers of *Rhododendron molle*. *Journal of Natural Products*. 2004. Vol. 67 (11) : 1903-1906.
- [51] CHESNEY C. F., ALLEN J. R. Resistance of the Guinea Pig to Pyrrolizidine Alkaloid Intoxication. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1973. Vol. 26 (3) : 385-392.
- [52] CHOLICH L. A., GIMENO E. J., TEIBLER P. G., JORGE N. L., ACOSTA DE PEREZ O. C. The guinea pig as an animal model for *Ipomoea carnea* induced α -mannosidosis. *Toxicon*. 2009. Vol. 54 (3) : 276-282.
- [53] CHOLICH L. A., MARQUEZ M., PUMAROLA I BATLLE M., GIMENO E. J., TEIBLER G. P., RIOS E. E., ACOSTA O. C. Experimental intoxication of guinea pigs with *Ipomoea carnea*: Behavioural and neuropathological alterations. *Toxicon*. 2013. Vol. 76 (15) : 28-36.

- [54] CHOWDHURY M. G. A., AZIZUNNESA A., HOSSAIN M. A., HASAN Q. Effect of *Nerium oleander* poisoning on blood of male guineapigs. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*. 2005. Vol. 3 (1) : 71-73.
- [55] CHOWDHURY M. G. A., AZIZUNNESA A., HOSSAIN M. A., RAHMAN M. L., HASAN Q. Toxic effect and oral acute LD50 study of *Nerium oleander* in male guineapigs. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*. 2004. Vol. 2 (2) : 159-161.
- [56] CHRISTENSEN L. P., KRISTIANSEN K. Isolation and quantification of tuliposides and tulipalins in tulips (*Tulipa*) by high-performance liquid chromatography. *Contact dermatitis*. 1999. Vol. 40 (6) : 300-309.
- [57] CLARK R. F., SELDEN B. S., CURRY S. C. Digoxin-specific fab fragments in the treatment of oleander toxicity in a canine model. *Annals of Emergency Medicine*. 1991. Vol. 20 (10) : 1073-1077.
- [58] CLIFTON J., LEIKIN J. B. Methylene Blue. *American Journal of Therapeutics*. 2003. Vol. 10 (4) : 289-291.
- [59] CNITV DE LYON (CENTRE NATIONAL D'INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES). *Extraction des données du logiciel V-Tox® du 12/04/2018*. 2018.
- [60] CONN E. E. Cyanogenic Glycosides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1969. Vol. 17 (3) : 519-526.
- [61] CONN E. E. Cyanogenic glycosides: their occurrence, biosynthesis, and function. In : *Chronic cassava toxicity: proceedings of an interdisciplinary workshop*. London : International Development Research Centre, 1973. p. 55-63.
- [62] COOK D., BEAULIEU W. T., MOTT I. W., RIET-CORREA F., GARDNER D. R., GRUM D., PFISTER J. A., CLAY K., MARCOLONGO-PEREIRA C. Production of the Alkaloid Swainsonine by a Fungal Endosymbiont of the Ascomycete Order Chaetothyriales in the Host *Ipomoea carnea*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013. Vol. 61 (16) : 3797-3803.
- [63] COOK D., GARDNER D. R., PFISTER J. A. Swainsonine-Containing Plants and Their Relationship to Endophytic Fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2014. Vol. 62 (30) : 7326-7334.
- [64] COOK D., OLIVEIRA C. A., GARDNER D. R., PFISTER J. A., RIET-CORREA G., RIET-CORREA F. Changes in swainsonine, calygestine, and nitrogen concentrations on an annual basis in *Ipomoea carnea*. *Toxicon*. 2015. Vol. 95 : 62-66.
- [65] COSTA E. F., STREITENBERGER N., BARBERON J., ZEINSTEGER P., FAZZIO L. E. Cattle intoxication with *Cestrum parqui* (« yellow cestrum ») confirmed by micrographic analysis of rumen content. *Revista Veterinaria*. 2014. Vol. 25 (1) : 45-49.
- [66] COULON J. Influence de l'isolement social sur le comportement du cobaye. *Behaviour*. 1971. Vol. 38 (1) : 93-119.

- [67] CUMPSTON K. L., VOGEL S. N., BLEIKIN J., ERICKSON T. B. Acute airway compromise after brief exposure to a Dieffenbachia plant. *The Journal of Emergency Medicine*. 2003. Vol. 25 (4) : 391-397.
- [68] DA PAZ J. R. L., GIMENES M., PIGOZZO C. M. Three diurnal patterns of anthesis in *Ipomoea carnia* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae): Implications for temporal, behavioral and morphological characteristics of pollinators?. *Elsevier Flora - Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*. 2013. Vol. 208 (2) : 138-146.
- [69] DE BALOGH K. K. I. M., DIMANDE A. P., VAN DER LUGT J. J., MOLYNEUX R. J., NAUDE T. W., WELMAN W. G. *Ipomoea carnea*: The Cause of a Lysosomal Storage Disease in Goats in Mozambique. In : GARLAND T., BARR A. C. *Toxic Plants and Other Natural Toxicants*. Wallingford : CAB International, 1998. p. 428-434.
- [70] DE BOER N. J. Pyrrolizidine alkaloid distribution in *Senecio jacobaea* rosettes minimises losses to generalist feeding. *Entomologia Experimentalis et Applicata*. 1999. Vol. 91 (1) : 169-173.
- [71] DEWAN M. L., HENSON J. B., DOLLAHITE J. W., BRIDGES C. H. Toxic Myodegeneration in Goats Produced by Feeding Mature Fruits from the Coyotillo Plant (*Karwinskia humboldtiana*). *The American Journal of Pathology*. 1965. Vol. 46 (2) : 215-226.
- [72] DIERKS F., LECHTENBERG M., SCHEPKER H., HENSEL A. Isolation of grayanotoxin I and quantification in leaves of *Rhododendron* spp. by means of densitometry and GC-MS. In : *61st International Congress and Annual Meeting*, 1 au 5 septembre 2013, Münster.
- [73] DORE W. G. Crystalline Raphides in the Toxic Houseplant Dieffenbachia. *Journal of the American Medical Association*. 1963. Vol. 185 (13) : 1045.
- [74] DORLING P. R., HUXTABLE C. R., VOGEL P. Lysosomal storage in *Swainsona* spp. toxicosis : an induced mannosidosis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1978. Vol. 4 (4) : 285-295.
- [75] DOUGHERTY S. A., CENTER S. A., DZANIS D. A. Salmon calcitonin as adjunct treatment for vitamin D toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1990. Vol. 196 (8) : 1269-1272.
- [76] DUCOMBS G. Végétaux et voyages : du poison ivy à l'arbre à laque. In : *Ouvrage collectif du Groupe d'Études et de recherche en Dermato-Allergologie. Progrès en dermato-allergologie: Lille 2004*. Lille : John Libbey Eurotext, 2004. p. 1-22.
- [77] DUMONCEAUX G. A. Section 3 Chemical and physical disorders. Household toxicosis in exotic animals and pet birds. In : KIRK R. W., BONAGURA J. D. *Current veterinary therapy XI Small animal practice*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1964. p. 178-182.
- [78] DUNAYER E. K. Chapter 21: Small Mammal Toxicology. In : PETERSON M. E., TALCOTT P. A. *Small Animal Toxicology*. Missouri : Elsevier Saunders, 2013. p. 251-258.

- [79] DUPUY H. P., LEE J. G. The Toxic Component of the Singletary Pea (*Lathyrus pusillus*). *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 1956. Vol. 45 (4) : 236-239.
- [80] DUTRA F., ROMERO A., QUINTEROS C., ARAÚJO R., GARCÍA Y SANTOS C. Poisoning of sheep by *Vernonia plantaginoides* (Less.) Hieron in Uruguay. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2016. Vol. 28 (4) : 392-398.
- [81] DUTT V., THAKUR S., DHAR V. J., SHARMA A. The genus Gelsemium: An update. *Pharmacognosy reviews*. 2010. Vol. 4 (8) : 185-194.
- [82] DYBING F., DYBING O., STORMORKEN H. The Toxicity of Red Squill and Scilliroside to Rats and Mice. *Acta pharmacologica et toxicologica*. 1952. Vol. 8 (4) : 391-399.
- [83] EAGLE E., CASTILLON L. E., HALL C. M., BOATNER C. H. Acute oral toxicity of gossy-pol and cottonseed pigment glands for rats, mice, rabbits, and guinea pigs. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1948. Vol. 18 (2) : 271-277.
- [84] EARLES M. P. The introduction of hydrocyanic acid into medicine. A study in the history of clinical pharmacology. *Medical History*. 1967. Vol. 11 (3) : 305-312.
- [85] EBINGER J. E., BERGMAN D. L. Cyanogenesis in Woody Ornamentals. *Proceedings of the Indiana Academy of Science*. 1987. Vol. 97 : 109-113.
- [86] EGDAHL A. F. A case of poisoning due to eating poison-hemlock (*Cicuta maculata*) with a review of reported cases. *Archives of Internal Medicine*. 1911. Vol. 7 (3) : 348-356.
- [87] EGEKEZE J. O., OEHME F. W. Cyanides and their toxicity: A literature review. *Veterinary Quaterly*. 1980. Vol. 2 (2) : 104-114.
- [88] EGLI G., RAUBER-LÜTHY C., REICHERT C. *Monographie antidote : Antidote anti-digitale (Digitalis Antidot)*. Tox info Suisse, 2016. 6 pp.
- [89] EINON D. F., HUMPHREYS A. P., CHIVERS S. M., FIELD S., NAYLOR V. Isolation Has Permanent Effects upon the Behavior of the Rat, But Not the Mouse, Gerbil, or Guinea Pig. *Developmental Psychobiology*. 1981. Vol. 14 (4) : 343-355.
- [90] ELLIS C., MORI M. Skin Diseases of Rodents and Small Exotic Mammals. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 2001. Vol. 4 (2) : 493-542.
- [91] EL-NOCKRASHY A. S., LYMAN C. M., DOLLAHITE J. W. The Acute Oral Toxicity of Cottonseed Pigments Glands and Intraglandular Pigments. *The Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1963. Vol. 40 (1) : 14-17.
- [92] ERMAYANTI T. M. XXIV Genetic Transformation of *Swainsona galegifolia* (Darling Pea). In : BAJAJ Y P. S. *Biotechnology in Agriculture and Forestry 45: Transgenic Medicinal Plants*; Berlin : Springer, 1999. p. 327-335.

- [93] EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Scientific Opinion on the safety of *Solanum glaucophyllum* standardised leaves as feed material. *EFSA Journal*. 2015. Vol. 13 (1) : 1-15.
- [94] EVANS W. C. Bracken thiaminase-mediated neurotoxic syndromes. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 1976. Vol. 73 (1-3) : 113-131.
- [95] FACCO (FEDERATION DES FABRICANTS D'ALIMENTS POUR CHIENS, CHATS, OISEAUX ET AUTRES ANIMAUX FAMILIERS). *Nouvelle enquête FACCO / KANTAR TNS : Début de stabilisation pour la population canine ?* 2016. 2 pp.
- [96] FATIMA N., RAHMAN M. M., KHAN A., FU J. A review on *Ipomoea carnea* : pharmacology, toxicology and phytochemistry. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 2014. Vol. 11 (2) : 55-62.
- [97] FENWICK G. R. Bracken (*Pteridium aquilinum*) -Toxic Effects and Toxic Constituents. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 1988. Vol. 46 (2) : 147-173.
- [98] FERREIRO D., OROZCO J. P., MIRÓN C., REAL T., HERNÁNDEZ-MORENO D., SOLER F., PÉRES-LÓPEZ M. Chinaberry Tree (*Melia azedarach*) Poisoning in Dog: A Case Report. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2010. Vol. 25 (1) : 64-67.
- [99] FITZPATRICK R. J. The toxicity of red squill raticide to domesticated animals. *Journal of Comparative Pathology*. 1952. Vol. 62 (1) : 23-40.
- [100] FLESCH F. Intoxications d'origine végétale. *EMC - Médecine*. 2005. Vol. 2 (5) : 532-546.
- [101] FLOHÉ L., LOSCHEN G., GÜNZLER W. A., EICHELE E. Glutathione Peroxidase, V. The kinetic mechanism. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*. 1972. Vol. 353 (6) : 987-999.
- [102] FOCHTMAN F. W., MANNO J. E., WINEK C. L., COOPER J. A. Toxicity of the genus *Dieffenbachia*. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1969. Vol. 15 (1) : 38-45.
- [103] FOLPINI A., FURFORI P. Colchicine Toxicity Clinical Features and Treatment. Massive Overdose Case Report. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1995. Vol. 33 (1) : 71-77.
- [104] FONTANA F. Second mémoire sur le Laurier-cerise. In : *Traité sur le Venin de la Vipère, sur les poisons américains, sur le Laurier-cerise et sur quelques autres poisons végétaux*; Florence, 1781. p. 137-157.
- [105] FRANCESCHI V. R. Calcium oxalate in plants: formation and function. *Annual Review of Plant Biology*. 2005. Vol. 56 : 41-71.
- [106] FRIEDBERG K. D., SHUKLA U. R. The efficiency of aquocobalamine as an antidote in cyanide poisoning when given alone or combined with sodium thiosulfate. *Archives of Toxicology*. 1975. Vol. 33 (2) : 103-113.

- [107] FROHNE D., PFÄNDER H. J. *Poisonous plants – A handbook for Doctors, Pharmacists, Toxicologists, Biologists and Veterinarians*. Second edition. London : Manson Publishing, 2005. ISBN : 1-874545-94-4. 469 pp.
- [108] FRYE F. L. Apparent spontaneous ergot-induced necrotizing dermatitis in a Guinea Pig. *Journal of Small Exotic Animal Medicine*. 1994. Vol. 2 (4) : 165-166.
- [109] FU P. P., XIA Q., LIN G., CHOU M. W. Pyrrolizidine Alkaloids—Genotoxicity, Metabolism Enzymes, Metabolic Activation, and Mechanisms. *Drug metabolism reviews*. 2004. Vol. 36 (1) : 1-55.
- [110] FURBEE B. CHAPTER 47 - Neurotoxic Plants. In : DOBBS M. R. *Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments*. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2009. p. 523-542.
- [111] FURBEE B., WERMUTH M. Life-threatening plant poisoning. *Medical Toxicology*. 1997. Vol. 13 (4) : 840-888.
- [112] GADELHA I. C., FONSECA N. B. S., OLORIS S. C. S., MELO M. M., SOTO-BLANCO B. Gossypol Toxicity from Cottonseed Products. *The Scientific World Journal*. 2014. Vol. 2014 : 1-11.
- [113] GAFNER F., EPSTEIN W., REYNOLDS G., RODRIGUEZ E. Human maximization test of falcarinol, the principal contact allergen of English ivy and Algerian ivy (*Hedera helix*, *H. canariensis*). *Contact dermatitis*. 1988. Vol. 19 (2) : 125-128.
- [114] GAMELIN L., HARRY P. Rodenticides. *EMC - Toxicologie Pathologie*. 2005. Vol. 2 (3) : 89-97.
- [115] GARCIA E. N., AGUIRRE M. V., GIMENO E. J., ACOSTA O. C., CHOLICH L. A. Haematologic alterations caused by *Ipomoea carnea* in experimental poisoning of guinea pig. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2015. Vol. 67 (10) : 483-490.
- [116] GARNER-RICHARDSON V. Guinea pig nutrition. *The Veterinary Nurse*. 2012. Vol. 3 (5) : 274-282.
- [117] GAULT G. *Epidémiologie des intoxications végétales chez les animaux domestiques et sauvages à partir des données du CNITV-Lyon de 1990 à 1992. Etude de la toxicologie de quelques plantes*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Université Claude Bernard-Lyon 1, 1993. 173 pp.
- [118] GENUA J. M., HILLSON C. J. The Occurrence, Type and Location of Calcium Oxalate Crystals in the Leaves of Fourteen Species of Araceae. *Annals of Botany*. 1985. Vol. 56 (3) : 351-361.
- [119] GFELLER R. W., MESSONNIER S. P. *Handbook of Small Animal Toxicology and Poisonings*. St Louis : Mosby, 1998. ISBN : 0-8151-6454-8. 405 pp.
- [120] GHISALBERTI E. L. *Lantana camara* L. (Verbenaceae). *Fitoterapia*. 2000. Vol. 71 (5) : 467-486.

- [121] GINSBERG J. E., BECKER F. T., BECKER S. W. Sensitization of guinea-pigs to poison ivy. *Archives of Dermatology and Syphilology*. 1937. Vol. 36 (6) : 1165-1170.
- [122] GLADMAN A. C. Toxicodendron Dermatitis: Poison Ivy, Oak, and Sumac. *Wilderness and Environmental Medicine*. 2006. Vol. 17 (2) : 120-128.
- [123] GLEADOW R. M., WOODROW I. E. Mini-Review: Constraints on effectiveness of cyanogenic glycosides in herbivore defense. *Journal of Chemical Ecology*. 2002. Vol. 28 (7) : 1301-1313.
- [124] GLICKMAN S. E., HARTZ K. E. Exploratory behavior in several species of rodents. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 1964. Vol. 58 (1) : 101-104.
- [125] GODWIN H., BISHOP L. R. The behaviour of the cyanogenetic glucosides of cherry laurel during starvation. *New Phytologist*. 1927. Vol. 26 (5) : 295-315.
- [126] GOETZ P., GHEDIRA K. *Allium sativum* L. (Alliaceae) : ail. In : *Phytothérapie anti-infectieuse*. Paris : Springer Science & Business Media, 2012. p. 211-220.
- [127] GOULLÉ J.-P., PÉPIN G., DUMESTRE-TOULET V., LACROIX C. Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes : belladone, datura, jusquiame, mandragore. *Annales de Toxicologie Analytique*. 2004. Vol. XVI (1) : 22-35.
- [128] GUDE M., HAUSEN B. M., HEITSCH H., KÖNIG W. A. An investigation of the irritant and allergenic properties of daffodils (*Narcissus pseudonarcissus* L., Amaryllidaceae): A review of daffodil dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1988. Vol. 19 (1) : 1-10.
- [129] GUERRERO M., PIÑEYRO A., WAKSMAN N. Extraction and quantification of toxins from *Karwinskia humboldtiana* (tullidora). *Toxicon*. 1987. Vol. 25 (5) : 565-568.
- [130] GUIN J. D. Treatment of Toxicodendron Dermatitis (Poison Ivy And Poison Oak). *Skin Therapy Letter*. 2001. Vol. 6 (7) : 3-5.
- [131] GUNDUZ A., TUREDI S., RUSSELL R. M., AYAZ F. A. Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. *Clinical Toxicology*. 2008. Vol. 46 (5) : 437-442.
- [132] GUNN J. W. C. The action of *Urginea burkei* (Baker). *Transactions of the Royal Society of South Africa*. 1921. Vol. 9 (2) : 197-204.
- [133] GUNN J. W. C. Slangkop poisoning. *Journal of the Department of Agriculture*. 1924. Vol. 9 (2) : 141-142.
- [134] GUPTA R. C. Chapter 47: Non-Anticoagulant Rodenticides. In : GUPTA R. C. *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. Third Edition. London : Academic Press, 2018. p. 613-626.
- [135] HALL A. H., DART R., BOGDAN G. Sodium Thiosulfate or Hydroxocobalamin for the Empiric Treatment of Cyanide Poisoning?. *Annals of Emergency Medicine*. 2007. Vol. 49 (6) : 806-813.

- [136] HAMMICHE V., MERAD R., AZZOUZ M. *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen*. Paris : Springer, 2013. ISBN : 978-2-8178-0374-6. 391 pp.
- [137] HARAGUCHI M., GORNIAC S. L., IKEDA K., MINAMI Y., KATO A., WATSON A. A., NASH R. J., MOLYNEUX R. J., ASANO N. Alkaloidal Components in the Poisonous Plant, *Ipomoea carnea* (Convolvulaceae). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003. Vol. 51 (17) : 4995-5000.
- [138] HARBORNE J. B., WILLIAMS C. A. Leaf survey of flavonoids and simple phenols in the genus *Rhododendron*. *Phytochemistry*. 1971. Vol. 10 (11) : 2727-2744.
- [139] HARPER J. L., WOOD W. A. *Senecio Jacobaea* L. *Journal of Ecology*. 1957. Vol. 45 (2) : 617-637.
- [140] HARPER L. V. Chapter 5. Behavior. In : WAGNER J. E., MANNING P. J. *The Biology of the Guinea Pig*. New York : Academic Press, 1976. p. 31-52.
- [141] HAUSEN B. M., BRÖHAS J., KÖNIG W. A., FAASCH H., HAHN H., BRUHN G. Allergic and irritant contact dermatitis from faltarinol and didehydrofaltarinol in common ivy (*Hedera helix* L.). *Contact dermatitis*. 1987. Vol. 17 (1) : 1-9.
- [142] HAUSEN B. M., PRATER E., SCHUBERT H. The sensitizing capacity of *Alstroemeria* cultivars in man and guinea pig. *Contact dermatitis*. 1983. Vol. 9 (1) : 46-54.
- [143] HÉBERT F., BULLIOT C. Partie II: Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC) : Rongeurs et Lagomorphes. In : HÉBERT F., BULLIOT C. *Guide Pratique de Médecine interne chien, chat et NAC*. Paris : MED'COM, 2010. p. 543-592.
- [144] HIKINO H., OHIZUMI Y., KONNO C., HASHIMOTO K., WAKASA H. Subchronic Toxicity of Ericaceous Toxins and *Rhododendron* Leaves. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1979. Vol. 27 (4) : 874-879.
- [145] HIKINO H., OHTA T., OGURA M., OHIZUMI Y., KONNO C., TAKEMOTO T. Structure-activity relationship of ericaceous. Toxins on acute toxicity in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1976. Vol. 35 (2) : 303-310.
- [146] HIRSCH E. Some determinants of intake and patterns of feeding in the Guinea pig. *Physiology & Behavior*. 1973. Vol. 11 (5) : 687-704.
- [147] HODGSON E. Chapter fourteen: Toxins and Venoms. In : *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Academic Press, 2012. p. 373-415.
- [148] HOFFMAN C. A. Developmental Morphology of *Allium cepa*. *Botanical Gazette*. 1933. Vol. 95 (2) : 279-299.
- [149] HOLOWAYCHUK M. K. Renal failure in a guinea pig (*Cavia porcellus*) following ingestion of oxalate containing plants. *The Canadian Veterinary Journal*. 2006. Vol. 47 (8) : 787-789.
- [150] HORE S. K., OTTALWAR R., KOLEY K. M., PATHAK A. K. Possible involvement of cholinergic and adrenergic mechanisms in changing contractility of guinea pig ileum by *Ipomoea carnea*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000. Vol. 71 (1-2) : 253-259.

- [151] HORTON B. J., WEST C. E., TURLEY S. D. Diurnal Variation in the Feeding Pattern of Guinea Pigs. *Nutrition & Metabolism*. 1975. Vol. 18 (5-6) : 294-301.
- [152] HOTTA Y., TAKEYA K., KOBAYASHI S., HARADA N., SAKAKIBARA J., SHIRAI N. Relationship between Structure, Positive Inotropic Potency and Lethal Dose of Grayanotoxins in Guinea Pig. *Archives of Toxicology*. 1980. Vol. 44 (4) : 259-267.
- [153] HOTTI H., RISCHER H. The killer of Socrates : Coniine and Related Alkaloids in the Plant Kingdom. *Molecules*. 2017. Vol. 22 (11) : 1962.
- [154] HUANG C. C., HONG G. S., LIN C. Y., LO S. X. Pharmacology of the Glycosides of *Thevetia peruviana*. II. Neriifolin. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 1966. Vol. 13 (6) : 419-424.
- [155] HUEZA I. M., GUERRA J. L., HARAGUCHI M., ASANO N., GORNIK S. L. The role of alkaloids in *Ipomoea carnea* toxicosis : A study in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2005. Vol. 57 (1) : 53-58.
- [156] HULL E. M., ROSSELLI L., LANGAN C. J. Effects of isolation and grouping on guinea pigs. *Behavioral Biology*. 1973. Vol. 9 (4) : 493-497.
- [157] HURTADO I. 21. Poisonous Anacardiaceae of South America. *Clinics in Dermatology*. 1986. Vol. 4 (2) : 183-190.
- [158] HURTADO I., MEDINA J. D., DAO L., URBINA C. Studies on the skin-sensitizing properties of the « pepeo » tree, *Mauria puberula* (Anacardiaceae). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982. Vol. 7 (3) : 341-345.
- [159] HUXTABLE C. R. Experimental reproduction and histo-pathology of *Swainsona galegifolia* poisoning in the guinea-pig. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*. 1969. Vol. 47 (3) : 339-347.
- [160] HUXTABLE C. R. Ultrastructural changes caused by *Swainsona galegifolia* poisoning in the guinea-pig. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*. 1970. Vol. 48 (1) : 71-80.
- [161] HUXTABLE C. R. The effect of ingestion of *Swainsona galegifolia* on the liver lysosomes of the guinea-pig. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*. 1972. Vol. 50 (1) : 109-118.
- [162] HUXTABLE C. R., DORLING P. R. Mannoside storage and axonal dystrophy in sensory neurones of swainsonine-treated rats: Morphogenesis of lesions. *Acta Neuropathologica*. 1985. Vol. 68 (1) : 65-73.
- [163] HUXTABLE C. R., GIBSON A. Vacuolation of circulating lymphocytes in guinea-pigs and cattle ingesting *Swainsona galegifolia*. *Australian Veterinary Journal*. 1970. Vol. 46 (9) : 446-448.
- [164] INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SÉCURITÉ (INRS). *Aniline - Fiche toxicologique n°19*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/> (consulté le 9 juin 2018).

- [165] INSTITUT TECHNIQUE TROPICAL IT2. *Fiche manuel n°17 Les crotalaires*. IT2, 2013. 6 pp.
- [166] INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS INCHEM). *Hedera helix L.* [En ligne]. Disponible sur : www.inchem.org (consulté le 28 août 2018).
- [167] INVENTAIRE NATIONAL DU PATRIMOINE NATUREL (INPN). *Site de l'Inventaire National du Patrimoine Naturel* [En ligne]. Disponible sur : <https://inpn.mnhn.fr/accueil/recherche-de-donnees/especes> (consulté le 16 novembre 2017).
- [168] IWERSEN-BERGMANN S., SCHMOLDT A. Acute intoxication with aniline: detection of acetaminophen as aniline metabolite. *International Journal of Legal Medicine*. 2000. Vol. 113 (3) : 171-174.
- [169] JACOBSON A. Cicutoxin: the poisonous principle in water hemlock (*Cicuta*). *Journal of the American Chemical Society*. 1915. Vol. 37 (4) : 916-934.
- [170] JAHAN K., AHMAD K. Studies on Neurolathyrism. *Environmental Research*. 1993. Vol. 60 (2) : 259-266.
- [171] JANSEN S. A., KLEEREKOOPER I., HOFMAN Z. L. M., KAPPEN I. F. P. M., STARY-WEINZINGER A., VAN DER HEYDEN M. A. G. Grayanotoxin Poisoning: 'Mad Honey Disease' and Beyond. *Cardiovascular Toxicology*. 2012. Vol. 12 (3) : 208-215.
- [172] JÄPELT R. B., JAKOBSEN J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in Plant Science*. 2013. Vol. 4 (Article 136) : 1-20.
- [173] JARAMILLO-JUÁREZ F., ORTIZ G. G., RODRIGUEZ-VÁZQUEZ M. L., FALCÓN-FRANCO M. A., FERIA-VELASCO A. Renal Failure During Acute Toxicity Produced by Tullidora Ingestion (*Karwinskia humboldtiana*). *General Pharmacology*. 1995. Vol. 26 (3) : 649-653.
- [174] JEAN-BLAIN C., GRISVARD M. *Les plantes vénéneuses : Leur toxicologie*. Paris : La maison rustique, 1973. ISBN : 978-2-7066-0069-2. 140 pp.
- [175] JULIAN O. A., LAUNAY J. Psychopathologische Tierversuche mit Reserpin und *Cicuta virosa*, gemäß den homöopathischen Analogie- und Identitätsgesetzen. *Zeitschrift für Klassische Homöopathie*. 1986. Vol. 10 (6) : 249-259.
- [176] KABIR Y., AHMAD K. Protective Role of Vitamin C against Neurolathyrism in Guinea pigs. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 1985. Vol. 35 (1) : 2-5.
- [177] KALITA S., KUMAR G., KARTHIK L., RAO K. V. B. A Review on Medicinal Properties of *Lantana camara* Linn. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2012. Vol. 5 (6) : 711-715.
- [178] KAMBOJ A., RATHOUR A., KAUR M. Bufadienolides and their medicinal utility: a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 5 (4) : 20-27.

- [179] KAMMERER M., LECLERC S., PONCET A. *100 intoxications chez les animaux de compagnie*. Paris : Maloine, 2012. ISBN : 978-2-224-03279-1. 268 pp.
- [180] KARI F. W., BUCHER J., EUSTIS S. L., HASEMAN J. K., HUFF J. E. Toxicity and carcinogenicity of hydroquinone in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Food and Chemical Toxicology*. 1992. Vol. 30 (9) : 737-747.
- [181] KASALI F. M., MASUNDA A. T., MADARHI J. K., MATAMBURA A. B., TSHIBANGU D. S. T., NGBOLUA K.-T.-N., KADIMA J. N., MPIANA P. T. Assessment of antidiabetic activity and acute toxicity of leaf extracts from *Solanum nigrum* L. (Solanaceae) in guinea-pigs. *International Journal of Herbal Medicine*. 2016. Vol. 4 (6) : 14-19.
- [182] KIRSCH M. Acute glycoside intoxication from the intake of oleander (*Nerium oleander*) leaves in a guinea pig. *Tierärztliche Praxis*. 1997. Vol. 25 (4) : 398-400.
- [183] KLIGMAN A. M. Poison Ivy (*Rhus*) Dermatitis. An Experimental Study. *American Medical Association Archives of Dermatology*. 1958. Vol. 77 (2) : 149-180.
- [184] KOCA I., KOCA A. F. Poisoning by mad honey: A brief review. *Food and Chemical Toxicology*. 2007. Vol. 45 (8) : 1315-1318.
- [185] KOHL S., SCHOLZ-BÖTTCHER B. M., TESKE J., RULLKÖTTER J. Isolation and quantification of six cardiac glycosides from the seeds of *Thevetia peruviana* provide a basis for toxicological survey. *Indian Journal of Chemistry*. 2015. Vol. 54 (B) : 1502-1510.
- [186] KONYAR S. T., ÖZTÜRK N., DANE F. Occurrence, types and distribution of calcium oxalate crystals in leaves and stems of some species of poisonous plants. *Botanical Studies*. 2014. Vol. 55 (32) : 1-9.
- [187] KRETZING S., ABRAHAM G., SEIWERT B., UNGEMACH F. R., KRÜGEL U., REGENTHAL R. Dose-dependent emetic effects of the Amaryllidaceous alkaloid lycorine in beagle dogs. *Toxicol*. 2011. Vol. 57 (1) : 117-124.
- [188] KUBALLA B., LUGNIER A. A. J., ANTON R. Study of Dieffenbachia-induced edema in mouse and rat hindpaw: Respective role of oxalate needles and trypsin-like protease. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1981. Vol. 58 (3) : 444-451.
- [189] LADEIRA A. M., ANDRALE S. O., SAWAYA P. Studies on *Dieffenbachia picta* Schott: Toxic effects in guinea pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1975. Vol. 34 (3) : 363-373.
- [190] LANGFORD S. D., BOOR P. J. Oleander toxicity : an examination of human and animal toxic exposures. *Toxicology*. 1996. Vol. 109 (1) : 1-13.
- [191] LARA C. O., MURATH P., MUÑOZ B., MARILEO A. N., SAN MARTIN L., SAN MARTIN V. P., BURGOS C. F., MARIQUEO T. A., AGUAYO L. G., FUENTEABLA J., GODOY P., GUZMAN L., YÉVENES G. E. Functional modulation of glycine receptors by the alkaloid gelsemine. *British Journal of Pharmacology*. 2016. Vol. 173 (14) : 2263-2277.

- [192] LAWRENCE R. A. Poisonous Plants : When They Are a Threat to Children. *Pediatrics in Review*. 1997. Vol. 18 (5) : 162-168.
- [193] LEE K.-W., YAMATO O., TAJIMA M., KURAOKA M., OMAE S., MAEDE Y. Hematologic changes associated with the appearance of eccentrocytes after intragastric administration of garlic extract to dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2000. Vol. 61 (11) : 1446-1450.
- [194] LEONTIEV R., HOHAUS N., JACOB C., GRUHLKE M. C. H., SLUSARENKO A. J. A Comparison of the Antibacterial and Antifungal Activities of Thiosulfinate Analogues of Allicin. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8 (1) : 1-19.
- [195] LEVENE C. I. Studies on the mode of action of lathyrogenic compounds. *Journal of Experimental Medicine*. 1962. Vol. 116 (2) : 119-133.
- [196] LI C.-H., YAN X.-T., ZHANG A.-L., GAO J.-M. Structural Diversity and Biological Activity of the Genus *Pieris* Terpenoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2017. Vol. 65 (46) : 9934-9949.
- [197] LIESKE C. L. Toxicology Brief - Spring-blooming bulbs: A year-round problem. *Veterinary Medicine*. 2002. Vol. August 2002 : 580-588.
- [198] LONG D., BALLENTINE N. H., MARKS J. G. J. Treatment of poison ivy/oak allergic contact dermatitis with an extract of jewelweed. *American Journal of Contact Dermatitis*. 1997. Vol. 8 (3) : 150-153.
- [199] LUBITZ J. A., FELLERS C. R. Toxicity of Red Squill Powder and Extract for Chickens, Rabbits and Guinea Pigs. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 1941. Vol. 30 (5) : 128-130.
- [200] LYMAN C. M., EL-NOCKRASHY A. S., DOLLAHITE J. W. Gossyverdurin A Newly Isolated Pigment from Cottonseed Pigment Glands. *The Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1963. Vol. 40 (10) : 571-575.
- [201] MA H., JIANG J., ZHANG J., ZHOU J., DING A., LV G., XU H., YOU F., ZHAN Z., DUAN J. Protective effect of taurine on cardiotoxicity of the bufadienolides derived from toad (*Bufo bufo gargarizans* Canto) venom in guinea-pigs *in vivo* and *in vitro*. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2012. Vol. 22 (1) : 1-8.
- [202] MACEL M., VRIELING P., KLINKHAMER P. G. L. Variation in pyrrolizidine alkaloid patterns of *Senecio jacobaea*. *Phytochemistry*. 2004. Vol. 65 (7) : 865-873.
- [203] MAGNUSSON B., KLIGMAN A. M. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1969. Vol. 52 (3) : 268-276.
- [204] MAIOR M. C., DOBROTA C. Natural compounds with important medical potential found in *Helleborus* sp. *Central European Journal of Biology*. 2013. Vol. 8 (3) : 272-285.
- [205] MAJAK W. Review of Toxic Glycosides in Rangeland and Pasture Forages. *Journal of Range Management*. 2001. Vol. 54 (4) : 494-498.

- [206] MARSH C. D., CLAWSON A. B. Coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*) as a poisonous plant. *Technical Bulletin*. 1928. (No. 29) : 1-27.
- [207] MARTIN J.-P. *Le cotonnier et quelques autres plantes à fibres tropicales*. Abidjan : Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie, 1970. 115 pp.
- [208] MARTÍNEZ H. R., BERMÚDEZ M. V., RANGEL-GUERRA R. A., DE LEON FLORES L. Clinical diagnosis in *Karwinskia humboldtiana* polyneuropathy. *Journal of Neurological Sciences*. 1998. Vol. 154 (1) : 49-54.
- [209] MARX J., PRETORIUS E., ESPAG W. J., BESTER M. J. *Urginea sanguinea*: medicinal wonder or death in disguise?. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2005. Vol. 20 (1) : 26-34.
- [210] MAYER J. Chapter 8 Rodents. In : CARPENTER J. W. *Exotic animal formulary*. Missouri : Elsevier Saunders, 2013. p. 476-516.
- [211] MCGOVERN T. W. *Alstroemeria* L. (Peruvian Lily). *American Journal of Contact Dermatitis*. 1999. Vol. 10 (3) : 172-176.
- [212] MCLEAN E. K. The toxic actions of pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids. *Pharmacological Reviews*. 1970. Vol. 22 (4) : 429-483.
- [213] MELLO J. R. B. Calcinosis—calcinogenic plants. *Toxicon*. 2003. Vol. 41 (1) : 1-12.
- [214] MELO M. M., BOTELHO A. F. M., FIUZA A. T. L., FERREIRA M. G., SOTO-BLANCO B. Experimental intoxication by oleander (*Nerium oleander*) in guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Toxicology Letters*. 2015. Vol. 238S : S157.
- [215] MÉNDEZ M. DEL C., ARAGÃO M., ELIAS F., RIET-CORREA F., GIMENO E. J. Experimental intoxication by the leaves of *Melia azedarach* (Meliaceae) in cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2002. Vol. 22 (1) : 19-24.
- [216] MILLER J. D., MURRAY F. S. Guinea pig's immobility response to sound: threshold and habituation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 1966. Vol. 61 (2) : 227-233.
- [217] MINATCHI S., ASENSIO R., FERNANDEZ P. *Fiche agronomique : Crotalaria spectabilis*. CIRAD/PRAM UPR Hortsys Martinique, 2009. 2 pp.
- [218] MINATCHI S., ASENSIO R., FERNANDEZ P. *Fiche agronomique : Crotalaria juncea IAC-1*. CIRAD/PRAM UPR Hortsys Martinique, 2009. 2 pp.
- [219] MISRA B. K., SINGH S. P., BARAT G. K. Ox-Dapro: the *Lathyrus sativus* neurotoxin. *Qualitas plantarum, plant foods for human nutrition*. 1981. Vol. 30 : 259-270.
- [220] MOBERG G. P. 1. Biological Response to Stress: Implications for Animal Welfare. In : MOBERG G. P., MENCH J. A. *The Biology of Animal Stress: Basic Principles and Implications for Animal Welfare*. Oxon : CABI Publishing, 2000. p. 1-21.
- [221] MORROW C. Cholecalciferol poisoning. *Veterinary Medicine*. 2001. Vol. 96 : 905-911.

- [222] MOSJIDIS J. A., BURKE J. M., HESS J. B. The Facts about Sunn Hemp Toxicity. *Crop Science*. 2012. Vol. 52 (4) : 1469-1474.
- [223] NAHRSTEDT A. 7. Cyanogenesis and foodplants. In : VAN BEEK T. A., BRETELER H. *Phytochemistry and Agriculture*. Oxford : Clarendon Press, 1993. p. 107-129.
- [224] NEUVONEN P. J., OLKKOLA K. T. Oral Activated Charcoal in the Treatment of Intoxications. Role of Single and Repeated Doses. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience*. 1988. Vol. 3 (1) : 33-58.
- [225] NOBRE D., DAGLI M. L., HARAGUCHI M. *Crotalaria juncea* intoxication in horses. *Veterinary and Human Toxicology*. 1994. Vol. 36 (5) : 445-448.
- [226] NOONAN D. The Guinea Pig (*Cavia porcellus*). *Australian & New Zealand Council for the Care of Animals in Research and Teaching - ANZCCART News*. 1994. Vol. 7 (3) : 1-8.
- [227] NOSBAUM A., NICOLAS J.-F., VOCANSON M., ROZIERES A., BERARD F. Dermate de contact allergique et irritative. Physiopathologie et diagnostic immunologique. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2010. Vol. 71 (3) : 394-397.
- [228] OELRICHS P. B., HILL M. W., VALLELY P. J., MACLEOD J. K., MOLINSKI T. F. Toxic tetranortriterpenes of the fruit of *Melia azedarach*. *Phytochemistry*. 1983. Vol. 22 (2) : 531-534.
- [229] ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES (OCDE). *Essai n°406: Sensibilisation de la peau*. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Paris : Editions OCDE, 1992. 9 pp.
- [230] ORWA C., MUTUA A., KINDT R., JAMNADASS R., ANTHONY S. *Azadirachta indica*. World Agroforestry Centre, 2009. 8 pp.
- [231] OSWEILER G. D., CARSON T. L. Toxic Plants and Zootoxins. In : MORGAN R.V. *Handbook of small animal practice*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997. p. 1284-1289.
- [232] PALMERO A., LEBRAS S. L'alimentation des rongeurs : rat, cochon d'Inde et chinchilla. *Le Point Vétérinaire*. 2015. No. 353 : 34-41.
- [233] PANTER K. E., WELCH K. D., GARDNER D. R. Chapter 33 : Poisonous Plants: biomarkers for diagnosis. In : GUPTA R. C. *Biomarkers in Toxicology*. Amsterdam : Academic Press/Elsevier, 2014. p. 563-589.
- [234] PAPAGEORGIOU C., CORBET J.-P., MENEZES-BRANDAO F., PECEGUEIRO M., BENEZRA C. Allergic Contact Dermatitis to Garlic (*Allium sativum* L.) Identification of the Allergens: The Role of Mono-, Di-, and Trisulfides Present in Garlic. *Archives of Dermatological Research*. 1983. Vol. 275 (4) : 229-234.

- [235] PAULSEN E., CHRISTENSEN L. P., ANDERSEN K. E. Dermatitis from common ivy (*Hedera helix* L. subsp. *helix*) in Europe: past, present, and future. *Contact Dermatitis*. 2010. Vol. 62 (4) : 201-209.
- [236] PHUA D. H., TSAI W.-J., GER J., DENG J.-F., YANG C.-C. Human *Melia azedarach* poisoning. *Clinical Toxicology*. 2008. Vol. 46 (10) : 1067-1070.
- [237] PILLAI N. R., SANTHAKUMARI G. Toxicity Studies on Nimbidin, a Potential Antiulcer Drug. *Planta Medica*. 1984. Vol. 50 (2) : 146-148.
- [238] PIZZI R., GOODMAN G., GUNN-MOORE D., MEREDITH A., KEEBLE E. *Pieris japonica* intoxication in an African spurred tortoise (*Geochelone sulcata*). *Veterinary Record*. 2005. Vol. 156 (15) : 487-488.
- [239] PLUMLEE K. H., VAN ALSTINE W. G., SULLIVAN J. M. Japanese pieris toxicosis of goats. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1992. Vol. 4 (3) : 363-364.
- [240] POSNER M. A., TOBEY R. E., MCELROY H. Hydroxocobalamin therapy of cyanide intoxication in guinea pigs. *Anesthesiology*. 1976. Vol. 44 (2) : 157-160.
- [241] POUVREAU A. 10. Production de semences potagères. In : PESSON P., LOUVEAUX J. *Pollinisation et productions végétales*. Paris : INRA, 1984. p. 471-496.
- [242] PRAVALLIKA B. K., PARIMALA S., SUMAKANTH M. A review on natural pesticides. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 6 (9) : 731-742.
- [243] PRIYMENKO N., RAYMOND-LETRON I., MORIN N. Intoxication d'un cochon d'Inde. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire canine-féline*. 2015. Vol. 13 (60) : 4; 71-73.
- [244] PUCHE R. C., LOCATTO M. E., FERRETTI J. L., FERNANDEZ M. C., ORSATTI M. B., VALENTI J. L. The effects of long term feeding of *Solanum glaucophyllum* to growing rats on Ca, Mg, P and bone metabolism. *Calcified Tissue Research*. 1976. Vol. 20 (1) : 105-119.
- [245] PUSCHNER B., HOLSTEGE D. M., LAMBERSKI N., LE T. Grayanotoxin poisoning in three goats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2001. Vol. 218 (4) : 573-575.
- [246] QUINTON J.-F. Partie III - Caviomorphes : cobaye, chinchilla, octodon (ou dègue du Chili). In : QUINTON J.-F. *Nouveaux animaux de compagnie : petits mammifères*. Paris : Masson-AFVAC, 2003. p. 139-174.
- [247] QUINTON J.-F. 26. Intoxication chez un lapin ou un rongeur. In : QUINTON J.-F. *Urgences des nouveaux animaux de compagnie. Mammifères - Oiseaux - Reptiles*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2015. p. 268-279.
- [248] RAHMAN M. F., SIDDIQUI M. K. J. Biochemical effects of vepacide (from *Azadirachta indica*) on Wistar rats during subchronic exposure. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2004. Vol. 59 (3) : 332-339.

- [249] RAIZADA R. B., SRIVASTAVA M. K., KAUSHAL R. A., SINGH R. P. Azadirachtin, a neem biopesticide: subchronic toxicity assessment in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2001. Vol. 39 (5) : 477-483.
- [250] RAJ A. Toxicological Effect of *Azadirachta Indica*. *Asian Journal of Multidisciplinary Studies*. 2014. Vol. 2 (9) : 29-33.
- [251] RALPHS M. H., CREAMER R., BAUCOM D., GARDNER D. R., WELSH S. L., GRAHAM J. D., HART C., COOK D., STEGELMEIER B. L. Relationship Between the Endophyte *Embellisia* spp. and the Toxic Alkaloid Swainsonine in Major Locoweed Species (*Astragalus* and *Oxytropis*). *Journal of Chemical Ecology*. 2008. Vol. 34 (1) : 32-38.
- [252] RAUBER A. Observations on the Idioblasts of *Dieffenbachia*. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1985. Vol. 23 (2-3) : 79-90.
- [253] RAUBER-LÜTHY C. *Bleu de méthylène en cas de méthémoglobinémie*. *Tox info Suisse*, 2015. 3 pp.
- [254] RENNER U. D., OERTEL R., KIRCH W. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Clinical Use of Scopolamine. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2005. Vol. 27 (5) : 655-665.
- [255] RICHARDSON V. C. G. Chapter 9. Husbandry. In : RICHARDSON V. C. G. *Diseases of Domestic Guinea Pigs*. London : Blackwell Science Ltd, 1992. p. 84-96.
- [256] RODER J. D. *Veterinary Toxicology*. United States : Butterworth-Heinemann, 2001. ISBN : 0-7506-7240-4. 403 pp.
- [257] ROEDER E. Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie*. 1995. Vol. 50 (2) : 83-98.
- [258] ROGOSIC J., ESTELL R. E., SKOBIC D., MARTINOVIC A., MARIC S. Role of Species Diversity and Secondary Compound Complementarity on Diet Selection of Mediterranean Shrubs by Goats. *Journal of Chemical Ecology*. 2006. Vol. 32 (6) : 1279-1287.
- [259] ROSS I. A. 1. *Allium cepa* L. In : ROSS I. A. *Medicinal Plants of the World, vol. 2: Chemical Constituents, Traditional and Modern Uses*. New York : Springer Science+Business Media, 2001. p. 1-35.
- [260] ROVEGNO S., MICCOLI F., DALLORSO M., IGLESIAS B., AZCONA J. Calciotropic Principle of *Solanum glaucophyllum* in Broiler Chickens. *International Journal of Poultry Science*. 2012. Vol. 11 (4) : 298-301.
- [261] SABOURAUD A., URTIZBEREA M., CANO N., GARNIER R., SCHERRMANN J. M. Specific Anti-digoxin Fab Fragments: an Available Antidote for Proscillaridin and Scilliroside Poisoning?. *Human and Experimental Toxicology*. 1990. Vol. 9 (3) : 191-193.
- [262] SAITO T., MOCHIZUKI D. Isolation of two active glucosides, braxin a1 and a2, from rhizomes of bracken fern. *The Journal of Toxicological Sciences*. 1986. Vol. 11 (1) : 15-27.

- [263] SAITO T., TAKENO K., NAKAMURA S., UEHARA M. Acute poisoning with braxin A1, a bracken glucoside, in guinea pigs. *Nihon Juigaku Zasshi - The Japanese Journal of Veterinary Science*. 1987. Vol. 49 (1) : 181-183.
- [264] SALAZAR-LEAL M. E., FLORES M. S., SEPULVEDA-SAAVEDRA J., ROMERO-DIAZ V. J., BECERRA-VERDIN E. M., TAMEZ-RODRIGUEZ V. A., MARTINEZ H. R., PIÑEYRO-LOPEZ A., BERMÚDEZ M. V. An experimental model of peripheral neuropathy induced in rats by *Karwinskia humboldtiana* (buckthorn) fruit. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2006. Vol. 11 (3) : 253-261.
- [265] SALVADOR I. S., MEDEIROS R. M. T., PESSOA C. R. M., OLIVEIRA D. M., DUARTE A. L. A., FIGHERA R. A., RIET-CORREA F. Experimental poisoning of guinea pig (*Cavia porcellus*) with *Indigofera suffruticosa*. *Toxicon*. 2011. Vol. 57 (6) : 927-931.
- [266] SAMY J. M. *Constitution d'un répertoire comportemental en éthologie : Aspects méthodologiques et application à l'étude des interactions sociales chez l'éléphant d'Asie (Elephas maximus) - Au Sri Lanka*. Thèse de doctorat vétérinaire. Faculté de Médecine de Créteil, 2005. 202 pp.
- [267] SARMA P. S., PADMANABAN G. Chapter 9. Lathyrogens. In : LIENER I. E. *Toxic Constituents of Plant Foodstuffs*. New York : Academic Press, 1969. p. 267-293.
- [268] SAXON-BURI S. Daffodil toxicosis in an adult cat. *The Canadian Veterinary Journal*. 2004. Vol. 45 (3) : 248-250.
- [269] SAYRE L. E. The composition of Gelseminine. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 1912. Vol. 1 (5) : 458-462.
- [270] SEAWRIGHT A. A. Toxicity for the guinea pig of an extract of *Lantana camara*. *Journal of Comparative Pathology*. 1965. Vol. 75 (2) : 215-221.
- [271] SEBASTIAN M. M., BASKIN S. I., CZERWINSKI S. E. Chapter 11 - Renal toxicity. In : GUPTA R. C. *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. London : Academic Press, 2007. p. 161-176.
- [272] SHARMA O. P., MAKKAR H. P. S., DAWRA R. K. A review of the noxious plant *Lantana camara*. *Toxicon*. 1988. Vol. 26 (11) : 975-987.
- [273] SHARMA O. P., MAKKAR H. P. S., DAWRA R. K., NEGI S. S. Changes in blood constituents of guinea pigs in *Lantana* toxicity. *Toxicology Letters*. 1982. Vol. 11 (1-2) : 73-76.
- [274] SHARMA O. P., MAKKAR H. P. S., PAL R. N., NEGI S. S. Lantadene a content and toxicity of the *Lantana camara* (Linn.) to guinea pigs. *Toxicon*. 1980. Vol. 18 (4) : 485-488.
- [275] SHARMA S., SHARMA O. P., DAWRA R. K., BHAT T. K. Disposition of lantadene A, the pentacyclic triterpenoid hepatotoxin, orally administered to guinea pigs. *Toxicology Letters*. 1999. Vol. 105 (1) : 59-66.

- [276] SHARMA S., SHARMA O. P., SINGH B., BHAT T. K. Biotransformation of lantadenes, the pentacyclic triterpenoid hepatotoxins of lantana plant, in guinea pig. *Toxicol.* 2000. Vol. 38 (9) : 1191-1202.
- [277] SHI Q.-X., FRIEND D. S. Gossypol-Induced Inhibition of Guinea Pig Sperm Capacitation *In Vitro*. *Biology of reproduction*. 1983. Vol. 29 (4) : 1027-1032.
- [278] SHOMER N. H., HOLCOMBE H., HARKNESS J. E. Chapter 6 - Biology and Diseases of Guinea Pigs. In : *Laboratory Animal Medicine*. Academic Press, 2015. p. 247-283.
- [279] SIMON F. A., SIMON M. G., RACKEMANN F. M., DIENES L. The Sensitization of Guinea Pigs to Poison Ivy. *The Journal of Immunology*. 1934. Vol. 27 (1) : 113-123.
- [280] SINGH M., SINGH G. Lathyrism: A Neurological and Economic Problem in India. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1952. Vol. 116 (6) : 923-932.
- [281] SMITH L. W., CULVENOR C. C. J. Plant Sources of Hepatotoxic Pyrrolizidine Alkaloids. *Journal of Natural Products*. 1981. Vol. 44 (2) : 129-152.
- [282] SOMVANSHI R., LAUREN D. R., SMITH B. L., DAWRA R. K., SHARMA O. P., SHARMA V. K., SINGH A. K., GANGWAR N. K. Estimation of the fern toxin, ptaquiloside, in certain Indian ferns other than bracken. *Current Science*. 2006. Vol. 91 (11) : 1547-1552.
- [283] SOUZA T. M., FIGHERA R. A., KOMMERS G. D., BARROS C. S. L. CHAPTER 7 - Poisoning by Day Lily (*Heimerocallis* sp.; Heimerocallidaceae) in Brazilian Cats. In : PANTER K. E., WIERENGA T. L., PFISTER J. A. *Poisonous plants: Global Research and Solutions*. Oxfordshire : CAB International, 2007. p. 46-49.
- [284] STEYN D. G., RINDL M. Preliminary report on the toxicity of the fruit of *Melia azedarach* (Syringa berries). *Transactions of the Royal Society of South Africa*. 1929. Vol. 17 (4) : 295-308.
- [285] STOCKMAN R. Lathyrism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1929. Vol. 37 (1) : 43-53.
- [286] STOLL A. Sur les substances cardiotoniques de la scille maritime (*Scilla maritima* L.). *Experientia*. 1954. Vol. 10 (7) : 282-297.
- [287] STOLZ D. B., MARS W. M., PETERSEN B. E., KIM T. H., MICHALOPOULOS G. K. Growth factor signal transduction immediately after two-thirds partial hepatectomy in the rat. *Cancer Research*. 1999. Vol. 59 (16) : 3954-3960.
- [288] STRATTON E. K. Poison oak and poison ivy: 1. Dermatitit units as a standard measure of potency for extracts from these plants. *Journal of Allergy*. 1940. Vol. 11 (6) : 591-599.
- [289] STRATTON E. K. Poison Oak and Poison Ivy Immunity Studies in Guinea Pigs. *California and Western Medicine*. 1941. Vol. 54 (3) : 115-116.
- [290] SWICK R. A., CHEEKE P. R., GOEGER D. E., BUHLER D. R. Effect of dietary *Senecio jacobaea* and injected senecio alkaloids and monocrotaline on guinea pigs. *Journal of Animal Science*. 1982. Vol. 55 (6) : 1411-1416.

- [291] TAKEYA K., HOTTA Y., HARADA N., ITOH G., SAKAKIBARA J. Asebotoxin-induced centrogenic pulmonary hemorrhage in guinea pigs. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1981. Vol. 31 (1) : 137-140.
- [292] TALLENT W. H., RIETHOF M. L., HORNING E. C. Studies on the Occurrence and Structure of Acetylandromedol (Andromedotoxin). *Journal of the American Chemical Society*. 1957. Vol. 79 (16) : 4548-4554.
- [293] TANG X., XIA Z., YU J. An experimental study of hemolysis induced by onion (*Allium cepa*) poisoning in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2008. Vol. 31 (2) : 143-149.
- [294] TAYLOR D. W., WILSON D. W., LAMÉ M. W., DUNSTON S. D., JONES A. D., SEGALL H. J. Comparative Cytotoxicity of Monocrotaline and Its Metabolites in Cultured Pulmonary Artery Endothelial Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1997. Vol. 143 (1) : 196-204.
- [295] THE IUCN RED LIST OF THREATENED SPECIES. *Lathyrus odoratus*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.iucnredlist.org/> (consulté le 30 juin 2018).
- [296] TOKARNIA C. H., DÖBEREINER J., PEIXOTO P. V. Poisonous plants affecting livestock in Brazil. *Toxicon*. 2002. Vol. 40 (12) : 1635-1660.
- [297] TOUVAY C., VILAIN B., MENCIA-HUERTA J. M., BRAQUET P. Effects of Gossypol on Guinea Pig Airway Responsiveness: *in vitro* and *in vivo* Studies. *Phytotherapy research*. 1987. Vol. 1 (2) : 85-90.
- [298] TOXIPLANTE. *Bois gentil*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.toxiplante.fr/> (consulté le 9 octobre 2018).
- [299] TRAN G., ASSOCIATION FRANÇAISE DE ZOOTECHNIE. Le coton et ses co-produits en alimentation animale. *La Revue de l'Alimentation Animale*. 1994. No. 482 : 3 p.
- [300] USHIJIMA J.-I., MATSUKAWA K., YUASA A., OKADA M.-A. Toxicities of Bracken Fern in Guinea Pigs. *The Japanese Journal of Veterinary Science*. 1983. Vol. 45 (5) : 593-602.
- [301] VANSCHANDEVIJL K., VAN LOON G., LEFERE L., DEPREZ P. Black locust (*Robinia pseudoacacia*) intoxication as a suspected cause of transient hyperammonaemia and enteral encephalopathy in a pony. *Equine Veterinary Education*. 2010. Vol. 22 (7) : 336-339.
- [302] VERBISCAR A. J., BANAGAN T. F., GENTRY H. S. Recent research on red squill as a rodenticide. In : *Proceedings on the Twelfth Vertebrate Pest Conference*. Davis : T.P. Salmon, 1986. p. 51-56.
- [303] VERBISCAR A. J., PATEL J., BANIGAN T. F., SCHATZ R. A. Scilliroside and Other Scilla Compounds in Red Squill. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1986. Vol. 34 (6) : 973-979.

- [304] VERSIANI M. A., AHMED S. K., IKRAM A., ALI S. T., YASMEEN K., FAIZI S. Review - Chemical Constituents and Biological Activities of *Adenium obesum* (Forsk.) Roem. et Schult. *Chemistry & Biodiversity*. 2014. Vol. 11 (2) : 171-180.
- [305] VETAGRO SUP. *Centre Anti-Poison - CNITV*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.vetagro-sup.fr/> (consulté le 24 mars 2018).
- [306] VETTER J. Plant cyanogenic glycosides. *Toxicon*. 2000. Vol. 38 (1) : 11-36.
- [307] VETTER J. A biological hazard of our age: bracken fern [*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn] - A review. *Acta Veterinaria Hungarica*. 2009. Vol. 57 (1) : 183-196.
- [308] VRIELING K., DE VOS H., VAN WIJK C. A. M. Genetic analysis the concentrations of pyrrolizidine alkaloids in *Senecio jacobaea*. *Phytochemistry*. 1993. Vol. 32 (5) : 1141-1144.
- [309] WADA S., YOSHIMITSU T., KOGA N., YAMADA H., OGURI K., YOSHIMURA H. Metabolism in vivo of the tropane alkaloid, scopolamine, in several mammalian species. *Xenobiotica*. 1991. Vol. 21 (10) : 1289-1300.
- [310] WALTER W. G., KHANNA P. N. Chemistry of the Aroids I. *Dieffenbachia seguine*, *amoena* and *picta*. *Economic Botany*. 1972. Vol. 26 (4) : 364-372.
- [311] WANG W.-G., LI H.-M., LI H.-Z., WU Z.-Y., LI R.-T. New grayanol diterpenoid and new phenolic glucoside from the flowers of *Pieris formosa*. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2010. Vol. 12 (1) : 70-75.
- [312] WATSON E. S., MURPHY J. C., ELSOHLY M. A. Immunologic studies of poisonous Anacardiaceae: oral desensitization to poison ivy and oak urushiols in guinea pigs. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1983. Vol. 80 (3) : 149-155.
- [313] WELMAN W. G. Convolvulaceae – Two exotic taxa of *Ipomoea* and *Merremia* in Southern Africa. *Bothalia*. 1997. Vol. 27 (2) : 141.
- [314] WERNEGREN J. J. Endosymbiosis. *Current Biology*. 2012. Vol. 22 (14) : R555-R561.
- [315] WHITE J. W. J. Natural honey toxicants. *Bee World*. 1981. Vol. 62 (1) : 23-28.
- [316] WILLIAMS M. C., MOLYNEUX R. J. Occurrence, Concentration, and Toxicity of Pyrrolizidine Alkaloids in *Crotalaria* Seeds. *Weed Science*. 1987. Vol. 35 (4) : 476-481.
- [317] WILLIFORD P. M., SHERERTZ E. F. Poison ivy dermatitis. Nuances in treatment. *Archives of Family Medicine*. 1994. Vol. 3 (2) : 184-188.
- [318] WINK M. Mode of action and toxicology of plant toxins and poisonous plants. *Mitteilungen aus dem Julius Kühn-Institut*. 2009. Vol. 421 : 93-112.
- [319] WOOD H. B., STROMBERG V. L., KERESZTESY J. C., HORNING E. C. Andromedotoxin. A Potent Hypotensive Agent from *Rhododendron maximum*. *Journal of the American Chemical Society*. 1954. Vol. 76 (22) : 5689-5692.

- [320] YAMADA M., KOBAYASHI Y., FURUOKA H., MATSUI T. Comparison of Enterotoxicity between Autumn Crocus (*Colchicum autumnale* L.) and Colchicine in the Guinea Pig and Mouse : Enterotoxicity in the Guinea Pig Differs from That in the Mouse. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2000. Vol. 62 (8) : 809-813.
- [321] YAMATO O., KASAI E., KATSURA T., TAKAHASHI S., SHIOTA T., TAJIMA M., YAMASAKI M., MAEDE Y. Heinz Body Hemolytic Anemia With Eccentricity From Ingestion of Chinese Chive (*Allium tuberosum*) and Garlic (*Allium sativum*) in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2005. Vol. 41 (1) : 68-73.
- [322] YAO J., LI C.-G., GONG L.-K., FENG C.-C., LI C.-Z., GAO M., LUAN Y., QI X.-M., REN J. Hepatic cytochrome P450s play a major role in monocrotaline-induced renal toxicity in mice. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2014. Vol. 35 (2) : 292-300.
- [323] YE Y.-X., AKERA T., NG Y.-C. Direct actions of gossypol on cardiac muscle. *European Journal of Pharmacology*. 1987. Vol. 136 (1) : 55-62.
- [324] YOFFEY J. M., ROSSE Z. C., MOFFATT D. J., SUTHERLAND I. H. Studies on hypoxia (III. The differential response of the bone marrow to primary and secondary hypoxia). *Acta Anatomica*. 1965. Vol. 62 (3) : 476-488.
- [325] ZHANG H.-P., WANG H.-B., WANG L.-Q., BAO G.-H., QIN G.-W. Note: A new 1,5-seco grayanotoxin from *Rhododendron decorum*. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2005. Vol. 7 (1) : 87-90.
- [326] ZHANG H.-P., WANG L.-Q., QIN G.-W. Grayanane diterpenoids from the leaves of *Craibiodendron yunnanense*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 13 (17) : 5289-5298.

ANNEXES

Annexe 1 – Données du CNITV de Lyon

Les données figurant ci-dessous ont été communiquées par le CNITV de Lyon à partir des enregistrements réalisés sur leur logiciel V-Tox[®]. Elles concernent les appels reçus entre le 02/01/1984 et le 12/04/2018 inclus pour l'espèce *Cavia porcellus*.

769 appels ont été enregistrés concernant 936 cobayes. Un même appel peut être relatif à plusieurs animaux (voire plusieurs espèces animales) et à plusieurs motifs.

Tableau 10. Origine des 769 appels reçus au CNITV de Lyon pour l'espèce "cobaye" depuis 1984

Source [59]

Catégorie	Nombre d'appels	% des 769 appels
Plantes	560	72,8
Pesticides	108	14,0
Polluants	49	6,4
Médicaments	34	4,4
Aliments	14	1,8
Divers	11	1,4
Agents physiques	6	0,8
Maladies	6	0,8
Animal	1	0,1

Tableau 11. Motifs des 769 appels reçus au CNITV de Lyon pour l'espèce "cobaye" depuis 1984

Source [59]

Motifs d'appel	Nombre d'appels	% des 769 appels
Traitement	562	73,1
Diagnostic	152	19,8
Renseignement	48	6,2
Analyses	5	0,7
Expertise	1	0,1
Autre	1	0,1

Les données suivantes concernent les fiches relatives aux intoxications « certaine » ou « probable » parmi les 769 appels reçus pour l'espèce « cobaye ». Elles sont au nombre de 312 et sont relatives à 437 cobayes. Parmi ces 437 cobayes intoxiqués, de la mortalité est décrite.

Tableau 12. Etat clinique des 437 cobayes enregistrés sur les 312 fiches relatives aux intoxications "certaine" ou "probable" par le CNITV depuis 1984

Source [59]

Il est rappelé que les animaux « atteints » présentent au moins un symptôme lors de l'appel. Leur nombre est différent de celui des cobayes intoxiqués parce que les symptômes peuvent être présents mais non décrits, ce qui est traduit dans le logiciel par la catégorie « absence de renseignements symptômes ».

Classification des cobayes	Nombre de cobayes
Atteints	396
Morts	57
Guéris	2

Tableau 13. Catégories de toxique pour les 312 fiches enregistrées comme intoxications "certaine" ou "probable" chez le cobaye parmi les 769 appels reçus au CNITV depuis 1984

Source [59]

Il est rappelé qu'un même appel peut porter sur plusieurs animaux voire espèces et/ou sur plusieurs catégories de toxique.

Catégorie	Nombre de fiches	% des 312 appels
Plantes	251	80,4
Pesticides	30	9,6
Polluants	19	6,1
Médicaments	12	3,8
Maladies	5	1,6
Aliments	4	1,3
Agents physiques	4	1,3
Divers	1	0,3
Animal	1	0,3

Tableau 14. Plantes concernées par famille lors des 251 appels avec intoxication végétale "certaine" ou "probable" chez des cobayes depuis 1984

Source [59]

NP = non précisé

Rubrique	Nombre d'appels	% des 251 appels
Apocynaceae	165	65,7
Plantes (sans précision)	22	8,8
Araceae	12	4,8
Liliaceae	10	4
Moraceae	9	3,6
Rosaceae	7	2,8
Amaryllidaceae	6	2,4
Solanaceae	5	2
Plantes d'appartement NP	4	1,6
Légumineuses ou Papilionaceae	4	1,6
Crassulaceae	3	1,2
Ericaceae	3	1,2
Brassicaceae	3	1,2
Compositae	2	0,8
Taxaceae	1	0,4
Oleaceae	1	0,4
Polygonaceae	1	0,4
Papaveraceae	1	0,4
Apiaceae	1	0,4
Lamiaceae	1	0,4
Poaceae	1	0,4
Cupressaceae	1	0,4

Tableau 15. Plantes concernées par espèce lors d'intoxication végétale "certaine" ou "probable" chez des cobayes depuis 1984

Source [59]

NP = non précisé

Plante toxique	Nombre d'appels	% des 251 appels	Plante toxique	Nombre d'appels	% des 251 appels
Laurier rose	165	65,7	Cyprès	1	0,4
Laurier NP	9	3,6	Rosier (Rose)	1	0,4
Ficus d'appartement	8	3,2	Luzerne	1	0,4
Arum	7	2,8	Rhubarbe	1	0,4
Laurier cerise	6	2,4	Fougère NP	1	0,4
Muguet	5	2	Elaeagnus	1	0,4
Plante NP	4	1,6	Dracaena	1	0,4
Jonquille	2	0,8	Lierre NP	1	0,4
Kalanchoe	2	0,8	Tulipe	1	0,4
Spathiphyllum	2	0,8	Coquelicot	1	0,4
Clivia	2	0,8	Tomate	1	0,4
Rhododendron	2	0,8	If	1	0,4
Dieffenbachia	2	0,8	Kiwi	1	0,4
Yucca	2	0,8	Troène	1	0,4
Chou fourrager	2	0,8	Eucalyptus	1	0,4
Amaryllis	2	0,8	Plante d'appartement NP	1	0,4
Pomme de terre	2	0,8	Sedum âcre	1	0,4
Impatiens	1	0,4	Bambou	1	0,4
Misère	1	0,4	Radis	1	0,4
Azalée	1	0,4	Oignon	1	0,4
Genêt	1	0,4	Morelle noire	1	0,4
Lis	1	0,4	Pois	1	0,4
Feijoa	1	0,4	Carotte	1	0,4
Pissenlit	1	0,4	Séneçon	1	0,4
Anthurium	1	0,4	Calla	1	0,4
Mimosa	1	0,4	Figuier	1	0,4
Datura	1	0,4	Lavande	1	0,4
Catalpa	1	0,4	Orchidée	1	0,4

Les 251 fiches d'intoxication « certaine » ou « probable » dues aux plantes chez les cobayes impliquent 359 animaux.

Tableau 16. Etat clinique des 359 cobayes enregistrés sur les 251 fiches relatives aux intoxications "certaine" ou "probable" par les plantes depuis 1984

Source [59]

Il est rappelé que les animaux « atteints » présentent au moins un symptôme lors de l'appel. Leur nombre est différent de celui des cobayes intoxiqués parce que les symptômes peuvent être présents mais non décrits, ce qui est traduit dans le logiciel par la catégorie « absence de renseignements symptômes ».

Classification des cobayes	Nombre de cobayes
Atteints	326
Morts	41
Guéris	2

Les 41 cochons d'Inde morts ont fait l'objet de 30 appels. Les plantes incriminées dans ces cas de mortalité sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 17. Plantes concernées par espèce lors de cas de mortalité chez le cobaye enregistré au CNITV depuis 1984

Source [59]

NP : non précisé

Plante toxique	Nombre d'appels	% des 30 appels
Laurier rose	21	70
Plante NP	2	6,7
Jonquille	2	6,7
Azalée	1	3,3
Mimosa	1	3,3
Radis	1	3,3
Rhododendron	1	3,3
Impatiens	1	3,3
Kalanchoe	1	3,3

Les appels enregistrés au CNITV pour l'espèce « cobaye » sont résumés dans le diagramme ci-dessous.

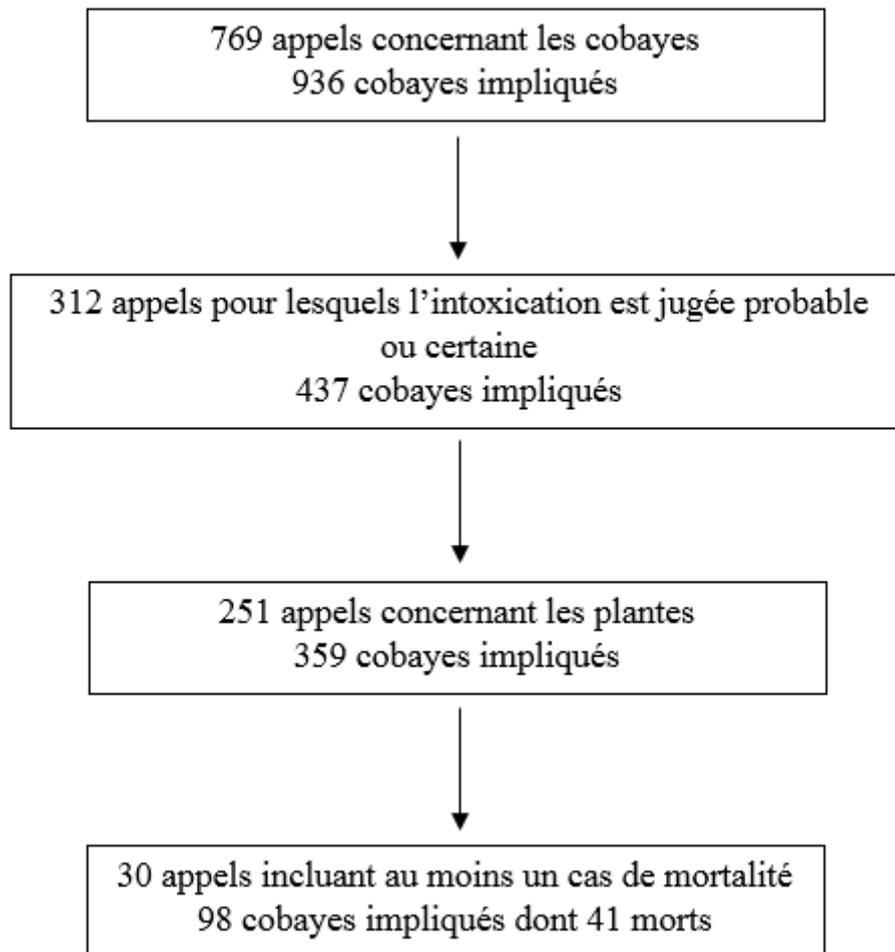


Diagramme 2. Résumé des appels enregistrés au CNITV pour l'espèce *Cavia porcellus* sur la période du 02/01/1984 au 12/04/2018 inclus

Source [59]

Annexe 2 – Récapitulatif des plantes présentées dans ce travail et classées par leur nom latin

Les plantes sont classées par leur nom latin par ordre alphabétique.

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Page
<i>Allium cepa</i> L.	Oignon	Liliaceae	107
<i>Allium sativum</i> L.	Ail	Liliaceae	112
<i>Alstroemeria ligtu</i> L.	Lys des incas	Alstroemeriaceae	41
<i>Azadirachta indica</i> A. Juss.	Margosier	Meliaceae	125
<i>Atropa belladonna</i> L.	Belladone	Solanaceae	147
<i>Cicuta virosa</i> L.	Ciguë aquatique	Apiaceae	52
<i>Colchicum autumnale</i> L.	Colchique d'automne	Liliaceae	106
<i>Crotalaria juncea</i> L.	Crotalaire	Fabaceae	92
<i>Crotalaria spectabilis</i> Roth	Cascavelle jaune	Fabaceae	92
<i>Datura stramonium</i> L.	Datura stramoine	Solanaceae	147
<i>Dieffenbachia picta</i> Schott.	Diffenbachia	Araceae	61
<i>Gelsemium sempervirens</i> (L.) Jaume St.-Hill.	Jasmin jaune	Loganiaceae	120
<i>Gossypium</i> spp.	Cotonnier	Malvaceae	122
<i>Hedera helix</i> L.	Lierre grimpant	Araliaceae	65
<i>Indigofera suffruticosa</i> Mill.	Indigotier	Fabaceae	88
<i>Ipomoea carnea</i> Jacq.	Ipomée fistuleuse	Convolvulaceae	73
<i>Karwinskia humboldtiana</i> (Schult.) Zucc.	Tullidora	Rhamnaceae	132
<i>Lantana camara</i> L.	Lantanier commun	Verbenaceae	149
<i>Lathyrus odoratus</i> L.	Gesse odorante	Fabaceae	101
<i>Lathyrus sativus</i> L.	Gesse commune	Fabaceae	97
<i>Lithraea molleoides</i> (Vell.) Engl.	Aroeiras	Anacardiaceae	50
<i>Mauria puberula</i> Tul.	Pepeo tree	Anacardiaceae	50
<i>Melia azedarach</i> L.	Margousier	Meliaceae	129
<i>Narcissus pseudonarcissus</i> L.	Jonquille des bois	Amaryllidaceae	43
<i>Nerium oleander</i> L.	Laurier rose	Apocynaceae	58
<i>Pterilidium aquilinum</i> Kuhn.	Fougère aigle	Dennstaedtiaceae	76
<i>Prunus laurocerasus</i> L.	Laurier-cerise	Rosaceae	135
<i>Rhododendron</i> spp.	Rhododendron et azalée	Ericaceae	81
<i>Rhus diversilobum</i> Torr.	Sumac occidental	Anacardiaceae	46
<i>Rhus radicans</i> L.	Sumac vénéneux	Anacardiaceae	46
<i>Senecio jacobaea</i> L.	Séneçon de Jacob	Asteraceae	68
<i>Solanum malacoxylon</i> Sendtn.	Solanum à feuilles glauques	Solanaceae	141
<i>Solanum nigrum</i> L.	Morelle noire	Solanaceae	145

<i>Swainsona galegifolia</i> (Andrews) R.Br.	Pois lisse Darling	Fabaceae	84
<i>Thevetia peruviana</i> (Pers.) K. Schum.	Laurier jaune	Apocynaceae	55
<i>Urginea maritima</i> L. Baker	Scille maritime	Liliaceae	116
<i>Urginea sanguinea</i> Shinz.	Sekanama	Hyacinthaceae	104

Annexe 3 – Récapitulatif des plantes présentées dans ce travail et classées par leur nom vernaculaire

Les plantes sont classées par leur nom latin par ordre alphabétique.

Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Page
Ail	<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	112
Aroeiras	<i>Lithraea molleoides</i> (Vell.) Engl.	Anacardiaceae	50
Belladone	<i>Atropa belladonna</i> L.	Solanaceae	147
Cascavelle jaune	<i>Crotalaria spectabilis</i> Roth	Fabaceae	92
Ciguë aquatique	<i>Cicuta virosa</i> L.	Apiaceae	52
Colchique d'automne	<i>Colchicum autumnale</i> L.	Liliaceae	106
Cotonnier	<i>Gossypium</i> spp.	Malvaceae	122
Crotalaire	<i>Crotalaria juncea</i> L.	Fabaceae	92
Datura stramoine	<i>Datura stramonium</i> L.	Solanaceae	147
Diffenbachia	<i>Dieffenbachia picta</i> Schott.	Araceae	61
Fougère aigle	<i>Pterilidium aquilinum</i> Kuhn.	Dennstaedtiaceae	76
Gesse commune	<i>Lathyrus sativus</i> L.	Fabaceae	97
Gesse odorante	<i>Lathyrus odoratus</i> L.	Fabaceae	101
Indigotier	<i>Indigofera suffruticosa</i> Mill.	Fabaceae	88
Ipomée fistuleuse	<i>Ipomoea carnea</i> Jacq.	Convolvulaceae	73
Jasmin jaune	<i>Gelsemium sempervirens</i> (L.) Jaume St.-Hill.	Loganiaceae	120
Jonquille des bois	<i>Narcissus pseudonarcissus</i> L.	Amaryllidaceae	43
Lantaniier commun	<i>Lantana camara</i> L.	Verbenaceae	149
Laurier jaune	<i>Thevetia peruviana</i> (Pers.) K. Schum.	Apocynaceae	55
Laurier rose	<i>Nerium oleander</i> L.	Apocynaceae	58
Laurier-cerise	<i>Prunus laurocerasus</i> L.	Rosaceae	135
Lierre grimpant	<i>Hedera helix</i> L.	Araliaceae	65
Lys des incas	<i>Alstroemeria ligtu</i> L.	Alstroemeriaceae	41
Margosier	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss.	Meliaceae	125
Margousier	<i>Melia azedarach</i> L.	Meliaceae	129
Morelle noire	<i>Solanum nigrum</i> L.	Solanaceae	145
Oignon	<i>Allium cepa</i> L.	Liliaceae	107
Pepeo tree	<i>Mauria puberula</i> Tul.	Anacardiaceae	50
Pois lisse Darling	<i>Swainsona galegifolia</i> (Andrews) R.Br.	Fabaceae	84
Rhododendron et azalée	<i>Rhododendron</i> spp.	Ericaceae	81
Scille maritime	<i>Urginea maritima</i> L. Baker	Liliaceae	116
Sekanama	<i>Urginea sanguinea</i> Shinz.	Hyacinthaceae	104
Séneçon de Jacob	<i>Senecio jacobaea</i> L.	Asteraceae	68

Solanum à feuilles glauques	<i>Solanum malacoxylon</i> Sendtn.	Solanaceae	141
Sumac occidental	<i>Rhus diversilobum</i> Torr.	Anacardiaceae	46
Sumac vénéneux	<i>Rhus radicans</i> L.	Anacardiaceae	46
Tullidora	<i>Karwinskia humboldtiana</i> (Schult.) Zucc.	Rhamnaceae	132

Toulouse, 2018

NOM : MORALDI

PRENOMS : Tiphanie, Lizerée

TITRE : LES INTOXICATIONS VEGETALES CHEZ LE COBAYE (*CAVIA PORCELLUS*)

RESUME : Les plantes représentent 72,8% des appels concernant le cobaye auprès du Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) sur les 35 dernières années et elles sont responsables de 80,4% des intoxications enregistrées pour cette espèce. Bien que le cochon d'Inde soit un animal explorateur une fois habitué à son environnement, les intoxications spontanées sont rarement décrites. Après un état des lieux des intoxications végétales spontanées dans cette espèce, ce travail décrit les intoxications expérimentales avec une trentaine de plantes, avec une description botanique sommaire, les composés toxiques en jeu et leur localisation dans la plante, les mécanismes physiopathologiques, les tableaux clinique et nécropsique puis les recommandations en termes de traitement. Enfin, la troisième partie de ce travail propose une discussion sur les plantes potentiellement toxiques pour le cobaye, en fonction des composés présents dans chaque plante, avec la présentation des troubles associés décrits dans d'autres espèces animales.

MOTS-CLES : cobaye, *Cavia porcellus*, toxicité végétale, animal de compagnie, animal de laboratoire, intoxication spontanée, intoxication expérimentale.

TITLE: PLANT POISONINGS IN GUINEA PIG (*CAVIA PORCELLUS*)

SUMMARY: Plants represent 72,8% of the calls about guinea pigs to the poison control centre Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) during the last 35 years, and are responsible for 80,4% of the recorded poisoning in this species. Although guinea pig is an explorer animal, spontaneous poisonings are rarely described. After an overview of the state of spontaneous plant poisonings in this species, this work describes experimental poisonings from some thirty plants: brief botanical description, toxic compounds involved and their location in the plant, pathophysiological mechanism, clinical presentation and post-mortem examination then treatment recommendations. Lastly, a third section discusses the potentially toxic plants to guinea pig according to compounds in plants and related disorders described in other animal species.

KEY WORDS: guinea pig, *Cavia porcellus*, plant toxicity, pet, laboratory animal, spontaneous poisoning, experimental poisoning.