

UNIVERSITE DE DAKAR

ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES
(E. I. S. M. V.)

ANNEE 1985

N° 5



**ETUDE DE L'ACTION
DE L'ACIDE MONOFLUOROACETIQUE (MFA)
SUR LES OREILLETES ISOLEES DE COBAYE :
ESSAI *IN VITRO* D'UN TRAITEMENT
DE L'INTOXICATION**

T H E S E

présentée et soutenue publiquement le 30 avril 1985
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de DAKAR
pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

par

Rigoama Bernard DOULKOM
né en 1954 à Tibin Yako (BURKINA FASO)

Président du Jury : Monsieur François DIENG
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de DAKAR

Directeur de Thèse : Monsieur Alassane SERE
Professeur à l'E.I.S.M.V. de DAKAR

Membres : Monsieur Charles Kondi AGBA
Professeur Agrégé à l'E.I.S.M.V.

Monsieur Mounirou CISS
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

MS/KDT

- PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1. ANATOMIE-HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

Charles Kondi AGBA	Maitre de Conférences
Mme Marie-Rose ROMAND	Assistante de Recherches
Charles BIMENYIMANA	Moniteur
Kokouba K. AKOH	Moniteur

2. CHIRURGIE - REPRODUCTION

Papa El Hassan DIOP	Maitre-Assistant
Eric HUMBERT	Assistant
Boukassim SALIFOU	Moniteur

3. ECONOMIE - GESTION

N.....	Professeur
--------	------------

4. HYGIENE ET INDUSTRIE DES DENREES ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE (HIDAOA)

Malang SEYDI	Maitre-Assistant
Serge LAPLANCHE	Assistant
Haïlémarïam MEKONNEN.....	Moniteur

5. MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Justin Ayayi AKAKPO	Maitre de Conférences
Pierre SARRADIN	Assistant
Pierre BORNAREL	Assistant de Recherches
Bassirou MOHAMADOU	Moniteur

6. PARASITOLOGIE-MALADIES PARASITAIRES-ZOOLOGIE

Louis Joseph PANGUI	Maitre-Assistant
Jean BELOT	Assistant
Baba KAMARA	Moniteur

7. PATHOLOGIE MEDICALE-ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET CLINIQUE AMBULANTE

Théodore ALOGNINOUIWA	Maitre-Assistant
Roger PARENT	Maitre-Assistant
Ousmane TRAORE	Moniteur

8. PHARMACIE-TOXICOLOGIE

François Adébayo ABIOLA	Maitre-Assistant
Mme Laétitia KOUDANDE née YEMADJE	Monitrice

9. PHYSIOLOGIE-THERAPEUTIQUE-PHARMACODYNAMIE

Alassane SERE	Professeur
Moussa ASSANE	Maitre-Assistant
Mamadou PARE	Moniteur

.../...

10. PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Germain Jérôme SAWADOGO Maître-Assistant

11. ZOOTECHE-ALIMENTATION

Ahmadou Lamine NDIAYE Professeur
Abassa KODJO Assistant
Ngobi Orou GOUNOU Moniteur

CERTIFICAT PREPARATOIRE AUX ETUDES VETERINAIRES (CPEV)

Bouna Alboury DIOP Moniteur

I - PERSONNEL VACATAIRE

BIOPHYSIQUE

René NDOYE Professeur
Faculté de Médecine
et de Pharmacie
UNIVERSITE DE DAKAR

Alain LECOMTE..... Maître-Assistant
Faculté des Lettres et
Sciences Humaines
UNIVERSITE DE DAKAR

BIOCLIMATOLOGIE

Paul NDIAYE Maître-Assistant
Faculté des Lettres et
Sciences Humaines
UNIVERSITE DE DAKAR

BOTANIQUE

Guy MAYNART Maître de Conférences
Faculté de Médecine et
de Pharmacie
UNIVERSITE DE DAKAR

ECONOMIE GENERALE

Oumar BERTE Assistant
Faculté des Sciences
Juridiques et Economiques
UNIVERSITE DE DAKAR

RATIONNEMENT

Ndiaga MBAYE Docteur Vétérinaire
L.N.E.R.V.
DAKAR/HANN

AGROSTOLOGIE

Khassoum DIEYE Docteur Vétérinaire
L.N.E.R.V.
DAKAR/HANN

AGRO-PEDOLOGIE

Mamadou KHOUMA Ingénieur Agronome
O.M.V.G.
DAKAR

.../...

III - PERSONNEL EN MISSION (prévu pour 1984-1985)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A. L. PARODI Professeur
E.N.V. - ALFORT

PARASITOLOGIE

Ph. DORCHIES Professeur
E.N.V. - TOULOUSE

CHIMIE BIOLOGIQUE ET MEDICALE

J. P. BRAUN Professeur
E.N.V. - TOULOUSE

CHIRURGIE

A. CAZIEUX Professeur
E.N.V. - TOULOUSE

PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION - OBSTETRIQUE

Daniel TAINURIER Professeur
E.N.V. - NANTES

DENREOLOGIE

Jacques ROZIER Professeur
E.N.V. - ALFORT

PATHOLOGIE BOVINE

Jean LECOANET Professeur
E.N.V. - NANTES

PATHOLOGIE GENERALE - IMMUNOLOGIE

Jean OUDAR Professeur
E.N.V. - LYON

PHARMACIE - TOXICOLOGIE

Lofti EL BAHRI Maître de Conf^{ces} Agrégé
E.N.V. - SIDI-THABET
TUNISIE

ZOOTECNIE-ALIMENTATION

Yawo E. AMEGEE Maître-Assistant
Ecole d'Agronomie
UNIVERSITE DU BENIN
TOGO



JE DEDIE CE TRAVAIL

A MA MERE Tibila ROAMBA

Ce travail est le fruit des sacrifices que tu a consenti pour nous.

Ton attachement pour nous ne t'a pas empêché d'accepter souvent la séparation, amour filial

A MON PERE Nongassomdé DOULKOM

L'honnêteté et le travail ont toujours été les conseils que tu nous prodigues ; tu a mis en oeuvre tout ce que tu pouvais faire pour nous assurer une bonne éducation, profonde gratitude.

A MES ONCLES, Yabri KOULKOM, Michel DOULKOM, Saidou DOULKOM, Nongassida DOULKOM

L'esprit de solidarité qui vous anime a toujours été l'héritage le plus cher de notre famille ; vous m'avez été d'un soutien indispensable ; profonde gratitude.

A MON ONCLE Jean Baptiste (DOULKOM)BUNKUNGU

Vous avez toujours été à l'avant-garde de toute la famille ; votre optimisme dans le travail et votre sagesse résolvent bien des problèmes ; nous vous devons toute notre éducation profonde gratitude.

A MES FRERES ET SOEURS

Nous sommes unis par des liens très chers ; la vie est un combat et il faut vaincre ; la victoire se trouve toujours du côté des masses ; amour fraternel.

A MES ONCLES MATERNELS

Ce travail est aussi le vôtre, soyez en fiers.

A Placide RINGTOUMDA, A. Adams Eric SAWADOGO,

Au delà de la vie quotidienne passée ensemble, nous sommes unis par des liens plus chers ; toutes mes amitiés et mes encouragements.

A TOUS MES CAMARADES HONNETTES

Salut militant.

A NOS MAITRES ET JUGES

A TOUS CEUX QUI CONTRIBUENT A NOTRE INSTRUCTION

Ce résultat est le fruit de vos enseignements.

PROFONDE RECONNAISSANCE

A NOTRE PRESIDENT DE JURY, MONSIEUR François DIENG,

PROFESSEUR A LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR

Toute notre admiration pour votre humanisme sans égal.

HOMMAGES RESPECTUEUX

A NOS MEMBRES DE JURY

MONSIEUR Mounirou CISS, MAITRE DE CONFERENCE AGREGÉ A LA
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Votre extrême simplicité fait de vous un abord facile. Malgré
vos maintes occupations, vous avez accepté de siéger à notre
jury de thèse.

PROFONDE GRATITUDE

MONSIEUR Charles KONDI AGBA, MAITRE DE CONFERENCE AGREGÉ A
L'E.I.S.M.V. DE DAKAR

Votre simplicité et votre enthousiasme mettent à l'aise, vos
facultés méritent notre admiration. Vous avez accepté de juger
ce travail.

PROFONDE RECONNAISSANCE

A NOTRE MAITRE DE THESE

MONSIEUR Alassane SERE, PROFESSEUR A L'E.I.S.M.V. DE DAKAR

Votre esprit d'ouverture et votre simplicité sont une qualité
inestimable. Votre sens du travail a fait de vous un scienti-
fique très renommé. Vous avez accepté de nous encadrer et de
juger ce travail.

PROFONDE GRATITUDE

NOS REMERCIEMENTS

AU PERSONNEL DU DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ANIMALE DE LA FACULTE DES SCIENCES

Pour les services désintéressés et pour avoir mis à ma disposition votre animalerie. Entière reconnaissance.

AU PERSONNEL DU DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE PHARMACODYNAMIE THERAPEUTIQUE

Vous m'avez initié aux appareillages ; votre concours technique m'a été d'un secours très utile, toutes mes amitiés.

A MONSIEUR Moussa DIOP

Pour sa contribution technique à la réussite de notre travail malgré ses diverses préoccupations, toutes mes amitiés.

AU PROFESSEUR Alassane SERE

Pour chaque instant qu'il a voulu nous accorder en discussion au cours de ce travail harassant, nous en garderons les bonnes impressions.

"Par délibération, la Faculté et l'Ecole ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner aucune approbation ni improbation".

I N T R O D U C T I O N G E N E R A L E

===== o0o =====

"L'acide monofluoroacétique (MFA) est une substance extrêmement toxique (7) et volatile" (40 ; 42). C'est un poison très violent dont l'utilisation comme pesticide occasionne parfois des accidents mortels.

Il est fabriqué dans l'industrie sous forme de monofluoroacétate de sodium, tout aussi toxique, connu sous le numéro 1080 (4), mais plus stable, incolore, inodore, sans goût propre et se diffuse très facilement dans l'organisme.

Cette substance revêt une importance particulière du fait que :

1°) son action rodenticide manque de sélectivité ; il est aussi dangereux pour tous les mammifères y compris l'homme ;

2°) sa DL_{50} (dose létale 50 p.100) par voie orale chez le rat, animal le plus résistant est de 2 à 5 mg/kg de poids vif ; il est de 0,39 mg/kg de poids vif chez le gros bétail, encore plus faible chez les animaux de compagnie (0,05 à 0,1 mg/kg de poids vif chez le chien, (7)) ;

3°) certains pays l'ont produit industriellement et stocké comme arme stratégique (5) ;

4°) son mécanisme d'action toxique est mal connu et les animaux empoisonnés par le MFA sont condamnés ;

5°) cette substance est une composante importante de certaines plantes toxiques de plus en plus connues en médecine vétérinaire.

En effet Steyn (31) rapporte que le bétail est tué après avoir pâTURÉ une petite plante verte appelée "feuilles de gifblaar" ; ou *Dichapetalum cymosum*. Cela suscita chez plusieurs auteurs un intérêt pour cette plante ; en 1944, l'acide monofluoroacétique fut isolé du *D. cymosum* et caractérisé par Marais (15) ; puis en 1961 par Oelrichs et coll. (19) ; en 1964 par Mc Ewan (16). Depuis, d'autres auteurs suivirent leur exemple.

En Sierra Léone Vickery et Vickery détectent l'acide monofluoroacétique du *D. toxicarium* en 1972 (39) et du *D. heudelotii* en 1973 (40).

Des travaux similaires furent menés par Séré et Tayou sur le *Spondianthus preussii* et aboutirent à l'isolement et à la caractérisation (33), puis au dosage (28) du MFA dans cette plante.

La symptomatologie de l'intoxication est également décrite par ces mêmes auteurs (30 ; 32) chez plusieurs espèces ; la mort de l'animal est due à la défaillance cardiaque qui survient subitement après quelques convulsions.

Le mécanisme physiopathologique est encore mal connu. L'explication la plus plausible jusqu'à nos jours est la synthèse létale de Peters. Mais des travaux menés dans le département de pharmacologie thérapeutique de l'E.I.S.M.V. de DAKAR montrent un déficit calcique (32 ; 28) important lors de cette intoxication.

Dans la lutte contre l'intoxication, plusieurs auteurs préconisent divers antidotes, mais compte tenu de nombreuses inconnues sur le mécanisme toxique du poison, les essais de traitements étiologiques s'avèrent très peu efficaces.

Plusieurs faits nous ont conduits à penser que l'adrénaline serait l'un des antidotes possibles.

Les présents travaux que nous effectuons se passent dans le département de pharmacologie-physiologie-thérapeutique de l'E.I.S.M.V. et ont pour but l'essai de traitement de l'intoxication *in vitro* avec l'adrénaline.

Pour notre part de tels travaux présentent plusieurs intérêts ; non seulement l'adrénaline pourrait révéler des propriétés thérapeutiques réelles vis-à-vis de la toxine, mais aussi la réussite du traitement conduirait à élucider probablement le mécanisme de l'action toxique du MFA.

Notre travail est conçu en trois parties : la première est consacrée à l'étude bibliographique des données actuelles concernant le MFA.

La deuxième et la troisième parties qui constituent notre contribution personnelle traiteront respectivement de l'intoxication *in vitro* des oreillettes isolées (O.I) par le 1080 et de l'action antagonique de l'adrénaline. Elles seront suivies de la discussion des résultats obtenus.

P R E M I E R E P A R T I E

DONNEES ACTUELLES CONCERNANT L'ACIDE

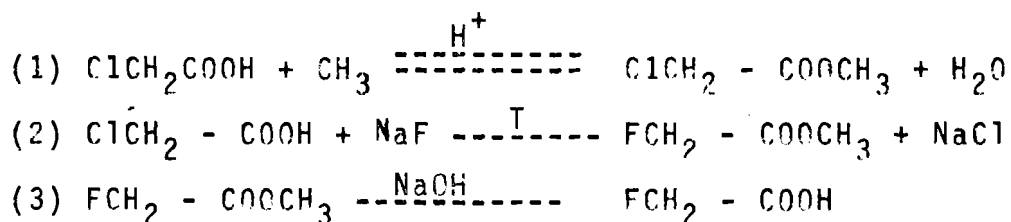
MONOFLUOROACETIQUE (M.F.A.)

CHAPITRE I - ACIDE MONOFLUOROACETIQUE (MFA) : ORIGINE

L'acide monofluoroacétique est une substance naturellement fabriquée par certaines plantes. Leur nombre croît au fur et à mesure de nombreuses découvertes. A côté de **cette** source de MFA, cette substance est également synthétisée industriellement, mais son usage contrôlé le rend moins disponible. En effet, la plupart des intoxications par le MFA décrites sont dues à des ingestions alimentaires.

I - 1 - ORIGINE INDUSTRIELLE

L'acide monofluoroacétique est synthétisé au laboratoire selon la formule suivante :



Du fait de la volatilité de ce produit (40) il est commercialisé sous forme de monofluoroacétate de sodium connu sous le numéro 1080 (4). Ce produit est fabriqué et stocké comme arme stratégique (5) ou utilisé comme pesticide. Son extrême toxicité sans spécificité est essentiellement la raison pour laquelle son usage n'est pas vulgarisé.

Ainsi cette source de MFA est facilement contrôlée. A l'heure actuelle, l'origine la plus importante de la toxine est représentée par les plantes.

Le mécanisme de synthèse du MFA par les plantes reste mal connu.

I - 2 - ORIGINE VEGETAL

Comme l'ont montré certains auteurs, le MFA est synthétisé biochimiquement (42) et stocké dans les différentes parties de certaines plantes sous forme libre (19) ou du monofluoroacétate de potassium (14 ; 39).

I - 2.1. - Plantes toxiques et extraction du MFA

Des recherches menées en Afrique sur l'intoxication du bétail ont conduit à l'isolement de l'acide monofluoroacétique de plusieurs genres de plantes toxiques.

L'acide monofluoroacétique est retrouvé dans deux espèces du genre *Dichapetalum* : *D. cymosum* (1944) (15) ; *D. toxicarium* (1972) (39) ; Vickery et coll. (1973) utilisent la méthode de chromatographie de partage sur papier pour séparer les acides mono, di et tri-fluoroacétiques et ils appliquent cette méthode aux extraits de plantes. Cette méthode améliorée permet également de détecter par la suite l'ion monofluoroacétate dans *D. heudelotii* (40).

Entre 1908 et 1959 des recherches ont été effectuées par différents auteurs ; on pense que des espèces du genre *Dichapetalum* :

- D. braunii*, Braun cité par Vickery (40)
- D. guineense* (8)
- D. venenatum* (37)
- D. meckelsonii* (36)
- D. ruhlmannii* (38)
- D. struhlmannii* (38)
- D. macrocarpum* (38)

renferment probablement du MFA.

En 1961 Oelrichs et coll. ont détecté le MFA dans l'*Acacia georginae* (19). La toxine est également retrouvée en 1964 dans le *Gastrolobium grandiflorum* (16) et *Palicourea maregravii* (20).

D'autres extractions du MFA ont été réalisées à partir du *Spondianthus preussii*. Déjà en 1934 Quarre note l'action du *Spondianthus preussii* Engler dans la mortalité du bétail des natuŕages du Katanga (26). Wildeman (45) tente la recherche de substances toxiques à partir du *Spondianthus segandensis* (= *Spondianthus preussii* var (Glaber Engler) dont la toxicité se compare à celle du *Spondianthus preussii* Engler ; il obtient le produit par massération sans pouvoir le caractériser. Toutes les parties de la plante sont toxiques (32) ; les recherches préliminaires de Leblond cité par Tayou (32) montrent que de plusieurs fractions réalisées sur l'écorce, seul l'extrait alcoolique est toxique. Ceci est confirmé par Tissier (35), mais il montre aussi la toxicité de l'extrait acétonique.

De 1979 à 1982 d'autres auteurs isolent et caractérisent (33 ; 34) le MFA du *Spondianthus preussii* par la méthode de coloration et de chromatographie sur papier wheterman ; ils l'extraient et le dosent par la méthode biologique (28).

Outre les méthodes de caractérisation du MFA dans les plantes l'existence de ce poison découle également de l'observation clinique des symptômes de l'intoxication sur des animaux ayant nâturé des plantes supposées en contenir.

En même temps que des travaux visent à détecter le MFA dans certaines plantes toxiques l'on s'intéresse à son mécanisme de synthèse biochimique.

I - 2.2. - Synthèse du MFA par les plantes

Le mécanisme de biosynthèse de l'acide monofluoroacétique est mal connu. Une approche en a été proposée par Vickery et Vickery (43).

Mais la synthèse du MFA est influencée par le sol et dépend aussi du type de plante ; en effet Saunders (27), en 1957 trouve une forte teneur en fluor sur des sols où pousse le *D. cymosum*.

Lovelace, en 1968 cité par Vickery (40) démontre que le *Glucimax* synthétise le MFA lorsqu'il pousse sur un sol riche en fluor.

Par contre Hall et coll. (10) en 1972 montrent que les plantes qui accumulent du fluor poussent généralement sur des sols pauvres ou relativement pauvres en fluor. Le *D. toxicarium* stocke l'ion fluorure à partir des sols pauvres en fluor (39).

Selon Bollard et Butler (3), la teneur en fluor dans les plantes en général dépasse rarement 0,1 à 10 ppm dans la matière sèche. Cependant, quelques plantes font exception : selon Vankateswalu cité par Vickery (39) le *Camellias ornamental* contient 790 à 3050 ppm de fluor (39) ; le thé en contient 72 à 300 ppm (39).

Mais la présence de fluor dans la plante ne présume pas forcément de la synthèse de MFA. Les plantes réputées synthétisant ou contenant des organofluorés (40 ; 42) sont :

A. georginae (19 ; 24 ; 25)

G. grandiflorum (16)

P. maregravi (27)

D. cymosum (15)

D. heudelotii (40)

D. toxicarium (39)

Ces dernières contiennent toutes du MFA. Le *D. toxicarium* contient outre cette toxine des acides w-fluoro-oléiques (22 ; 23 ; 44) et w-fluoro-palmétiques (22 ; 23 ; 44) dans la graine.

La synthèse de MFA est aussi liée à une activité métabolique accrue saisonnière qui se situe à son maximum chez *D. toxicarium* juste avant la floraison (41), ce qui correspond à une saison sèche.

La teneur des plantes en MFA varie suivant l'espèce de la plante ; pour deux plantes du même genre : *D. heudelotii*(39) et *D. pallidum* (41), seule la première contient le monofluoroacétate..

Le MFA est stocké dans les plantes sous forme de monofluoro-acétate de potassium (14 ; 39) ; on le retrouve sous forme libre dans *A. georginae* (19).

Peters et Shorhouse (24) montrent que des cultures de *A. georginae* synthétisent le monofluoroacétate et le monofluorocitrate à partir de NaF. Weinstein et coll. cité par Vickery (42), Preuss et coll. (25) ont montré que les semis de *A. georginae* synthétisent le monofluoroacétate à partir de NaF.

Vickery et Vickery (42) ont montré que les extraits aqueux des feuilles de *D. heudelotii* étaient capables de synthétiser du monofluoroacétate, tandis que les extraits de feuilles de *D. pallidum* n'en étaient pas capables.

Certains auteurs pensaient que la synthèse de MFA se réalisait dans le rhizosphère (10) et la substance est absorbée par la suite et transportée dans les différentes parties de la plante. Selon Vickery et Vickery, elle se fait dans les feuilles (39) ; pour *D. toxicarium* cette synthèse s'effectue au niveau des jeunes feuilles et le stockage dans les petites feuilles adjacentes de la fleur ; l'acide monofluoroacétique se transforme en longue chaîne d'AG dans l'embryon de la graine, sous forme de réserve.

Des auteurs tels que Mead et Seegal (17 ; 18) n'ont pas pu élucider le mécanisme de synthèse de MFA dans les plantes.

Le MFA est donc une toxine fabriquée industriellement et aussi naturellement retrouvée dans certaines végétaux qui le synthétisent ; son usage comme pesticide occasionne des accidents mortels, mais son origine végétale lui confère une épidémiologie qui peut-être très importante.

CHAPITRE II - EPIDEMIOLOGIE

L'intoxication du bétail par le MFA apparaît dans des circonstances diverses et selon des modalités de contact très variées. Elles touchent tous les animaux domestiques, le gibier (41) et aussi l'homme. Son utilisation déjà comme pesticide, et surtout sa présence dans les plantes toxiques sont autant de risque pour les animaux domestiques.

II - 1 - CIRCONSTANCES DE L'INTOXICATION

Elles sont multiples et variées. Elles peuvent être soit volontaires, soit accidentelles, ou saisonnières. L'écologie joue également un grand rôle. On peut enfin signaler les intoxications expérimentales.

II - 1.1. - Intoxications volontaires

Ces intoxications sont souvent dirigées contre les animaux domestiques et certains animaux nuisibles (28 ; 32).

En Afrique de l'Ouest, les feuilles de *D. toxicarium* et de *D. heudelotii* sont utilisées en Sierra Leone comme raticide (28).

L'utilisation contre les animaux est une pratique courante au Cameroun (28 ; 32) ; *Spondianthus preussii* var *Glaber* est utilisé par les habitants en Adamaoua sous forme d'extraits aqueux, pour régler les conflits entre agriculteurs et bœuf à leur avantage, en donnant des breuvages aux bovins qui viennent détruire leur récolte (28 ; 32). Les extraits de *Spondianthus* sont également employés pour éliminer des chiens errants (28 ; 32) et comme raticide, comme en attestent les différents noms vernaculaires (34) :

- Côte d'Ivoire : Bouangbou Kotoré en queré (=poison pour rats) ;
- Cameroun : Ngothoyo en Baya (= tue le chien) ; Kanoué en fulfuldé et en Boum (=plante pour chien)
- Ghana : Wasachuanka (= le chien ne doit pas y toucher).

A côté de tous ces usages volontaires, les intoxications peuvent être accidentelles.

II - 1.2. - Intoxications accidentelles

De telles intoxications peuvent survenir sur des animaux ignorant la flore habituellement appetées ; elles peuvent être également le fait d'appâts mal utilisés lors des intoxications volontaires.

En effet, des plantes comme le *Spondianthus*, sont appetées par les animaux (28 ; 32), surtout lorsqu'ils ont faim, ou y sont contraints en cas de transhumance.

Dans certaines circonstances, les fruits de certaines plantes sont comestibles par l'homme et les animaux, mais l'amande est extrêmement toxique ; c'est le cas de *Pichapetalum* (28).

Lors d'intoxications volontaires des rats avec ces plantes toxiques, les carnivores peuvent s'intoxiquer en mangeant les cadavres des animaux tués par le MFA.

Si les intoxications par le MFA sont souvent volontaires, elles connaissent aussi une recrudescence saisonnière.

II - 1.3. - Intoxications saisonnières

Ce type d'intoxication survient aux périodes de soudures et peut-être aussi dû à une fluctuation de la toxicité des plantes surtout à certaines périodes de l'année.

A certaines époques sèches ou en cas de disettes, les animaux pâturent le long des forêts galeries ; le *Spondianthus* qui pousse dans ces zones (28) reste vert pendant longtemps et attire le bétail qui le pâture, ce qui occasionne de véritables "épizooties toxiques" (28). Ainsi on peut voir apparaître des intoxications graves, entraînant des mortalités importantes faisant penser à une maladie contagieuse (28).

L'intensité de l'intoxication peut varier en même temps que la teneur du MFA dans les plantes toxiques à certains moments de l'année ; Steyn (31) cité par Vickery (41) montre l'extrême toxicité du *D. cymosum* à 2 périodes de l'année ; le printemps (mi-Août à fin novembre) et l'automne (Mars à avril). La concentration en MFA de *D. toxicarium* en Sierra Leone varie aussi en fonction de la saison (41) ; en ces moments, le métabolisme de la plante s'accroît juste avant la floraison (41), ce qui entraîne une plus grande synthèse du

MFA et une toxicité plus élevée du *Dichapetalum*. La toxicité de cette plante est la plus basse en mai et juin lorsque la production des jeunes feuilles prend fin (41) ; mais il n'existe pas de période où la plante n'est pas toxique.

Il semblerait que le lessivage par les eaux de pluies diminue la toxicité du *Dichapetalum* (41).

Ainsi la disette correspond à la période sèche donc de toxicité plus élevée de certaines plantes synthétisant le MFA.

Mais il existe des causes écologiques intervenant également.

II - 1.4. - Causes écologiques de l'intoxication

La concentration des animaux en certaines époques, et sur certains types de sols où poussent les plantes synthétisant le poison favorise l'intoxication.

Selon Vickery et Vickery (41) la nature du toxique (MFA) était longtemps méconnue pour la simple raison qu'on n'élevait pratiquement pas de bétail dans la région où poussait cette plante ; cette situation a évolué lorsque l'élevage a débordé le cadre restreint des savanes.

En effet l'écologie prend une place importante dans les intoxications à tel point que Tayou (32) a pu affirmer qu'"en 1966 le taux de 2 à 3 p.100 des mortalités dues à l'ingestion des plantes vénéneuses par les bovins de l'Adamaoua n'était pas exagéré". Par contre, en 1979 il affirme qu'"aujourd'hui, les circonstances d'empoisonnement par les plantes se sont multipliées (modifications écologiques accélérées, augmentation de taille du troupeau, surpâturage...) et les cas d'intoxications végétales, n'ont pu qu'augmenter".

Dans le cas de l'intoxication par *Spondianthus*, selon Séré et coll. (28), l'empoisonnement est rare dans les conditions habituelles ; les animaux préfèrent le tapis graminé ; lorsque les conditions écologiques se dégradent, les bêtes pâturent le long des forêts galeries où la plante toxique reste plus longtemps verte. Cela peut donner lieu à de véritables "épizooties toxiques" (28) et faire penser à une maladie contagieuse.

Selon la littérature que nous avons consultée, "les plantes à MFA" ont une répartition cosmopolite, mais toutefois elles s'étendent dans les régions tropicales (31) ; les intoxications sont plus connues dans ces régions.

Le *Spondianthus preussi* var *Preussi* Engler est répandu le long du golfe de Guinée, de la Guinée en Angola (32) ; le *Spondianthus preussi* var *Glaber* Engler partage la même aire géographique mais on le retrouve plus à l'intérieur du continent (32) surtout en Afrique centrale où il s'étale vers l'Est jusqu'en Tanzanie.

Dichapetalum pousse seulement sur des types de sols particuliers ; en Rhodésie, il est répandu sur des sols sableux et sa distribution se confond approximativement avec le système géologique de Kalahari (41) ; en Afrique du Sud et en Angola le *D. cymosum* pousse également sur des sols sableux, tandis que *D. guineense* pousse au Ghana sur des sols argilo-sableux. En Sierra Leone *D. heudelotii* et *D. toxicarium* poussent sur des sols latéritiques (41).

Les circonstances de l'intoxication par le MFA sont donc liées par des causes variables. L'on comprend que ces intoxications soient fréquentes quand les conditions d'élevage se dégradent, surtout lorsqu'on sait que les formes d'ingestions sont naturellement acceptées par les animaux.

II - 2 - FORMES D'INGESTIONS ET MODALITES DE CONTACT AVEC LA TOXINE

II - 2.1. - MODALITES DE CONTACT

Le MFA peut être en contact avec l'organisme par inhalation ; c'est le cas des agents qui manipulent le produit en laboratoire.

Le MFA peut également pénétrer dans l'organisme par la peau, au niveau des excoriations cutanées, ou être directement déversé dans la circulation sanguine à des fins expérimentales.

L'intoxication due à des ingestions est de loin la plus répandue.

II - 2.2. - FORMES D'INGESTIONS

Certaines formes d'ingestion (28 ; 32) préparées en Adamaoua, en Côte d'Ivoire, au Ghana ont pu être évoquées ; le poison est ingéré essentiellement sous forme de breuvage ou mélangé à des aliments.

Dans les conditions naturelles, les ruminants consomment le *Spondianthus* (28 ; 32) comme les autres plantes alimentaires ; ils ingèrent par conséquent le MFA sous forme de pâture.

Le chien est souvent intoxiqué en consommant le reste des poissons ; ces poissons avalent les fruits de *Spondianthus* qui les rendent donc toxiques pour les carnivores (32). En effet ce poison communique sa toxicité à la chair des animaux morts. De plus, le chien avale les fruits toxiques de la plante en même temps que le reste de poissons.

Les écorces, les racines ou les feuilles sont utilisées fraîches sous formes de particules fines et mélangées aux aliments (28 ; 32) pour éliminer les chiens fodeurs et les rats.

Les mêmes parties des plantes sont utilisées par les paysans sous forme d'eau de boissons et entreposées le long des champs pour empoisonner les bovins (28 ; 32).

Quelle que soit la forme d'ingestion, le poison est très efficace. L'empoisonnement par le MFA représente donc un danger réel pour le bétail dans les régions concernées, et les risques y sont énormes.

II - 3 - RISQUES DE L'INTOXICATION

L'acide monofluoroacétique est une substance très toxique (28 ; 39 ; 42). Son usage comme raticide (28 ; 32 ; 41), sa résorption par toutes les voies (aériennes, orale, parentérale), sa disponibilité dans les plantes sous forme de pâture, son extrême toxicité multiplient le risque d'intoxication pour les animaux domestiques, l'homme et le gibier.

Synthétisé comme raticide, il est utilisé sous le n° 1080 (4) avec pour avantage d'être non décelable à long terme par les rongeurs. Mais sa toxicité manque de sélectivité et est transmise aux carnivores par les cadavres que ces derniers ingèrent (32).

La DL₅₀ chez les mammifères par voie orale est de 2 à 5 mg/kg de poids vif pour le rat ; 0,39 mg/kg de poids vif pour le gros bétail, et 0,05 à 0,1 mg/kg chez le chien (8). Ce poison est donc très actif à très faible dose.

Pour pallier le danger que ce produit représente, plusieurs pays l'ont soumis à la législation ; aux U.S.A. il est contrôlé par les pouvoirs publics (32) ; en Grande Bretagne son utilisation est limitée aux seuls cales des bateaux (1).

Outre les risques occasionnés par les produits de synthèse, le MFA est disponible sous forme naturelle dans les plantes et largement répandu ; sa répartition est cosmopolite, mais importante sous les tropiques (32 ; 34) ; lorsque les conditions d'élevage se dégradent et que l'herbe se fait rare, l'intoxication prend une allure épizootiques (28 ; 30).

Depuis qu'il a été établi que le MFA est la cause de l'intoxication des animaux par certaines plantes, plusieurs auteurs se sont attelés à "... évaluer la toxicité des drogues et à apprécier leur teneur dans la plante fraîche, ce qui peut avoir une importance considérable pour le vétérinaire praticien. En effet, dans certains cas... le vétérinaire pourra établir à partir de la quantité de feuilles consommées par l'animal, le pronostic d'une intoxication dont l'issue fatale est très souvent le terme" (28).

Des teneurs en MFA ont été retenues pour certaines plantes (41) - pour *D. toxicarium* les jeunes feuilles contiennent 450 ppm (= 0,45 mg/kg de feuilles) ; selon Garner cité par Vickery (41), la dose létale est 0,5 mg/kg PV ; d'après Van Dijk et coll., cité par Vickery, 50 jeunes feuilles tuent une Ndama de 3 mois.

Pour le *D. michelsonii*, Thienpont et Vandervelden (36) rapportent que 37 g de feuilles fraîches tuent un mouton.

Pour le *D. deflexum*, Torre statue que 20 feuilles tueraient un boeuf, et Verbecourt et Steyn trouvent que 20 feuilles tuent un lapin de 2,3 kg en 6 heures (41).

Selon les observations de Steyn (31) 20 g de feuilles de *D. cymosum* sont létales pour la chèvre et le mouton, et 80 g tuent rapidement un boeuf.

Pour le *Spondianthus*, selon Quarre 400 g de feuilles tuent rapidement un bouvillon par voie orale (26) ; Tayou constate que 2 feuilles, soit 8 g de feuilles environ tuent une chèvre (32).

Sere détermine la dose létale à 1,74 mg de MFA par voie IP pour une chèvre de 12 kg, soit 8 g de feuilles de *Spondianthus* (28).

D'autres auteurs ont montré que le MFA n'est pas un poison cumulatif (41) ; par contre on montre également que l'abreuvement après ingestion du *Dichapetalum* entraîne une mort plus rapide. De même Tarret et Packam montrent que lorsque les animaux sont nourris au blé, le MFA devient un poison cumulatif (41).

A la lumière de ces données, le MFA est un poison très toxique qui agit à faible dose ; il constitue un danger sérieux pour les animaux. Les circonstances de l'intoxication et les formes d'ingestion sont nombreuses et le poison est très toxique ; il n'est donc pas nécessaire pour un animal d'ingérer des quantités importantes pour présenter des symptômes.

CHAPITRE III - SYMPTOMATOLOGIE ET LESIONS

III - 1 - SYMPTOMATOLOGIE

L'intoxication par le MFA est sévère et se traduit par la mort brutale, avec des symptômes souvent très difficiles à percevoir dans les conditions naturelles du fait de la rapidité du poison ; néanmoins, certains auteurs ont pu décrire des symptômes ; Steyn (31) rapporte que les symptômes de l'empoisonnement par le *D. cymosum* chez le bétail, le mouton et la chèvre sont similaires. Plusieurs autres auteurs (28 ; 41) observent également cette similitude. Les symptômes ont été aussi décrits chez la souris (32) et chez le chien (32).

III - 1.1. - Intoxication chez la souris (32)

Elle revêt une importance expérimentale, mais très peu d'intérêt pour le vétérinaire praticien. L'intoxication par le *Spondianthus preussii* par voie intra-péritonéale (IP) se manifeste par une action laxative 10 mn après, de l'agitation, des tremblements généralisés, des masses musculaires et la mort par collapsus. Une atteinte oculaire avec occlusion palpébrale temporaire intervient après 24 h.

III - 1.2. - Chez le chien (32)

L'ingestion par voie orale du *Spondianthus* entraîne après un temps de latence de 30 mn des manifestations cliniques se déroulant en 4 phases :

1°) Une phase hallucinatoire, dominée par une hyperexcitabilité neuromusculaire, des gémissements, de la défécation, une miction abondante, des courses efférinées, des aboiements, des yeux hagards.

2°) Une phase convulsive où l'animal en decubitus latéral a la tête en dorsiflexion percute souvent le sol. On note l'alternance des contractions toniques et convulsives, des râles, de la dyspnée.

3°) Une phase tétanique avec prédominance des contractions toniques ; les membres postérieurs sont étirés et paralysés, les antérieurs sont spasmodiques, avec opisthotonos généralisées, strismus et salivation.

4°) Une phase comateuse, sans contracture ; la respiration est stertoreuse et plus dyspnéique. La mort survient par collapsus cardiorespiratoire.

III - 1.3. - Chez les ruminants (28 ; 32 ; 41)

a - Chez la chèvre intoxiquée par le *Spondianthus preussii* (28 ; 32) au bout de 12 heures, l'animal refuse de marcher, lève anormalement haut les postérieurs lorsqu'il y est contraint. Elle se couche en sphinx, puis en décubitus latéral avec une paralysie flasque et un affolement cardiaque. La mort est brutale par collapsus cardiaque après quelques convulsions et hypersalivation.

b - Chez le mouton et la chèvre intoxiqués par le *D. cytosum* (41), outre les symptômes déjà décrits on note également une miction abondante, une anorexie ; la tête en dorsiflexion, des mouvements de pédalage, des symptômes respiratoires accrus, hyperesthésie et tremblements musculaires.

c - Chez les bovins, les symptômes sont similaires à ceux décrits chez la chèvre et chez le mouton (28).

Néanmoins, les symptômes peuvent être brutaux suite à l'abreuvement : chez une Ndama de 3 ans intoxiquée par le *D. toxicarium*, Van Dijk cité par Vickery (41) remarque une mort brutale 5 à 10 mn après avoir bu de l'eau. Selon les mêmes sources, une Ndama de 3 ans après avoir ingéré le poison traîne pendant une semaine avant de mourir, avec pour symptômes, l'hypothermie, le refus de manger et de boire, la diarrhée.

Certains auteurs affirment que les ruminants extériorisent mal les effets du poison (26 ; 32).

D'une façon générale, on observe un polymorphisme symptomatologique (26 ; 32) à la suite de l'intoxication par les plantes à MFA. Chez la souris, la mort intervient par collapsus cardio-respiratoire ; chez le chien elle intervient par collapsus cardiaque avec des signes nerveux dominants. Chez les ruminants, la mort intervient par collapsus cardiaque avec des signes cardiaques dominants. Les symptômes varient donc selon l'espèce, mais au sein d'une espèce, ils varient suivant l'individu et même selon la biodisponibilité.

Ces symptômes entraînent des lésions décrites par certains auteurs.

III - 2 - LESIONS

Les lésions sont plus ou moins prononcées selon les cas :

1°) Chez les animaux intoxiqués par le *Spondianthus* (32) la souris présente une atteinte oculaire. Chez le chien et la chèvre on observe des caillots de sang noir et gélatineux dans le coeur et dans les gros vaisseaux d'afférences et d'efférences pulmonaires.

2°) Chez les ruminants intoxiqués par le *D. cyosum* Steyn (31) reporte les lésions suivantes ; ascite, hydrothorax, dégénérescence du myocarde et des reins, hyperémie et oedème des poumons, tuméfaction de la rate, hyperémie et dégénérescence du foie, gastro-entérite catarrhale aigue sont consignés à l'autopsie chez la chèvre et chez le mouton (31 ; 41).

Chez la Ndama à l'autopsie (41) l'état du cadavre apparaît bon, le coeur et les poumons sont d'apparence normale, sauf quelques points de congestions ; on note une légère dégénérescence graisseuse du foie, et l'abomasum est quelque peu rouge et tuméfié.

3°) Chez la Ndama intoxiquée par le *D. toxicarium* (41), à l'autopsie, le cadavre est émacié, la trachée légèrement rougie, des échy-moses hémorragiques sous-cutanées observées ; les poumons

sont congestionnés, le cœur d'apparence normale est rempli de sang légèrement coagulé ; l'abomasum est érythémateux.

L'intestin a un contenu gazeux et fluide ; le gros intestin a un contenu gazeux et fluide ; le rein et le foie semblent normaux.

Au regard de toutes ces lésions macroscopiques nombreuses et variables qui font penser à l'anatomie pathologique générale, il est difficile de cerner les lésions types à cette intoxication.

Le manque de spécificité des lésions et des symptômes font de l'intoxication un diagnostic clinique et nécrologique difficile. A cette difficulté de cerner l'intoxication s'ajoute celle du traitement qui reste encore une énigme.

CHAPITRE IV - MOYENS DE LUTTE

Les moyens de lutte contre l'intoxication par le MFA, tels qu'ils sont préconisés à l'heure actuelle sont très limités, voir même insuffisants. Parmi ces moyens dont on dispose, on peut citer avec la législation, l'éradication des plantes à MFA, et quelques essais thérapeutiques à pouvoir très limité.

IV - 1 - LEGISLATION

Pour palier au danger et à la toxicité non sélective du MFA, certains pays ont soumis ce produit à législation (34). En Grande Bretagne et aux USA son usage est réglementé (1).

Mais la législation ne suffit pas à résoudre le problème de l'intoxication. Outre les limites de la législation, il y a les plantes à MFA dont les méfaits ne sont pas négligables en médecine vétérinaire. Certains auteurs préconisent leur éradication.

IV - 2 - ERADICATION

Cette méthode de lutte contre les plantes toxiques à MFA est proposée à juste titre par plusieurs auteurs (32 ; 41).

Vickery et Vickery (41) propose l'éradication du *D. toxicarium* par la coupure de sa racine pivotante.

D. cymosum pourrait être éradiquée (41) par la méthode de Leeman, par application d'une mixture (2 parties de CaCl_2 + 1 partie de sulfate de Ca + 2 parties de terre) à la racine principale.

La méthode d'éradication est cependant très astreignante, certaines plantes comme le *D. cymosum* ont un système de racines et de tiges sous-terraines particulièrement envahissante et, par conséquent, difficiles à éliminer. De plus, d'autres plantes à MFA restent à identifier, localiser, et ensuite à extirper.

A côté de cette méthode d'éradication le traitement est préconisé.

IV - 3 - TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Jusqu'à nos jours, il n'y a aucun record de traitement avec succès contre l'intoxication par le MFA.

L'acétate de sodium combiné à l'éthanol a été suggéré par certains pour le traitement de l'intoxication ; ceci n'est effectif que pour la souris (41).

L'éthanol confère une protection chez la souris, le cobaye, le lapin, mais pas chez le chien (41).

Le monoacétate du glycérol (monocétin) est efficace chez le chien, mais l'est moins chez le singe, et doit être utilisé à des doses répétées : après l'empoisonnement (41).

Certains auteurs mentionnent que les éleveurs d'Afrique du Sud utilisent la bière (contenant de l'éthanol) et du vinaigre (contenant de l'acide acétique) chez le mouton mérinos contre l'intoxication par le *D. cytosum*. De même la diète protéinique protège contre des doses subléthales du MFA (41).

Hugues cité par Tayou (32) préconise un traitement symptomatique utilisant un lavement, des barbituriques, une ingestion intracardiaque de chlorhydrate de procaine pour contrôler la fibrillation ventriculaire.

D'autres auteurs préconisent la prophylaxie de cette intoxication par la réserpine (11).

Après avoir souligné l'envergure de la pathologie provoquée par le MFA et estimé les moyens de lutte dont on dispose, le bilan est très lourd de danger. Nous apportons notre contribution par des travaux personnels dans la deuxième et la troisième partie de ce travail.

D E U X I E M E P A R T I E

I N T O X I C A T I O N S I N V I T R O D E S O R E I L L E T T E S

I S O L E E S P A R I E M E A

I N T R O D U C T I O N

Les données antérieures sur l'intoxication ont mis en avant l'action fondamentale de ce toxique qui entraîne une défaillance cardiaque. Une étude sur les organes isolés demanderait si cela en était le cas, un temps plus long. Ainsi nous a-t-il paru nécessaire d'examiner le comportement de l'O.I. par des études à long terme.

Nous exposons ici les résultats de nos travaux en commençant par le matériel et la méthodologie utilisés.

CHAPITRE I - MATIERIEL ET METHODES

Le travail a été réalisé au moyen d'un matériel et d'une méthodologie relativement simples. Nous avons utilisé un matériel biologique, un appareillage d'enregistrement et un matériel pour le dosage du calcium.

La mise sur pied d'un protocole expérimental s'est avéré nécessaire.

I - 1 - LES APPAREILLAGES

I - 1.1. - Le physiographe MK-IV

C'est un appareil électronique à enregistrement polygraphique (sur 4 pistes) (NARCO BIOSYSTEMS Houston) (14).

I - 1.2. - Le myographe

Utilisé est le modèle F60 de grande sensibilité (maximum 60 g). Ce matériel a déjà été décrit (14).

I - 1.3. - Les appareils d'étude des organes isolés

Ce matériel est également décrit (12) ; il comprend ; la cuve à organes isolés à double paroi de contenance 50 ml ; le bain thermostaté maintenu à la température de 37°C.

I - 1.4. - Le matériel de dosage

Il est constitué d'un petit matériel de dosage (microburettes, micropipettes, erlenmeyer, fioles), et d'un spectrophotomètre.

I - 2 - MATERIEL BIOLOGIQUE

C'est un matériel essentiellement composé d'animaux et de liquide physiologique.

I - 2.1. - Matériel animal

Les sujets d'expérience sont des cobayes provenant directement de l'institut Pasteur, et gardés au laboratoire du département de physiologie pharmacologie thérapeutique de l'EISMV, ou ayant transité en faculté des sciences de DAKAR (département de biologie animale). Certains de ces animaux proviennent également de la faculté mixte de médecine et de pharmacie de DAKAR. 40 cobayes en tout ont été utilisés pour nos expériences.

Le coeur est prélevé après décapitation de l'animal et ouverture rapide du thorax. Les oreillettes sont débarrassées des ventricules et des gros troncs veineux avant d'être placées dans un liquide physiologique.

I - 2.2. - Ce liquide physiologique est du Ringer Locke qui renferme des éléments nutritifs ; il est préparé selon une chronologie bien précise :

Liquide Ringer Locke

Solution A :

- . NaCl'..... 180 g
- . KCl..... 8,4 g
- . CaCl₂..... 4,8 g
- . Eau dist..... qsp..... 100 ml

Solution B :

- . NaHCO₃..... 3 g
- . Eau dist.... qsp..... 100 ml

Extemporément :

- . Solution A..... 50 ml
- . Solution B..... 50 ml
- . Glucose..... 1 g
- . Eau dist..... qsp..... 100 ml

I - 3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Une série de lots a été constituée en vue de rendre notre travail plus méthodique. De même une recherche des doses actives du MFA s'est avérée nécessaire.

I - 3.1. - Lot témoin

Il est constitué par 4 animaux dont les oreillettes ont été isolées. Deux (2) de ces animaux ont servi à tester la durée moyenne des battements dans du Ringer pur. Les deux (2) autres ont été soumis à l'action de l'adrenaline et de l'isoprénaline afin de cerner leur comportement vis-à-vis de ces drogues.

I - 3.2. - Lot A

Ce sont des animaux dont les O.I. sont mises instantanément au contact du MFA.

I - 3.3. - Lot B

Les O.I. de ce lot sont mises à battre dans le Ringer ayant subi une incubation préalable avec le MFA, à la température du laboratoire, soit pendant 10 mn (sous-lot B₀), soit pendant 30 mn (sous-lot B₁) soit pendant 2 à 4 h (sous-lot B₂).

I - 3.4. - Lot C

Il sert à tester l'action du MFA et de l'adrenaline introduits simultanément dans la cuve où battent les O.I., mais auparavant le MFA a été incubé.

I - 3.5. - Lot D

Il a subi l'action de l'extrait frais de Spondianthus.

6 - Recherche des doses et des conditions optimales d'expérience .

- Au niveau des courbes, nous avons systématiquement enregistré les battements témoins des O.I. dans du Ringer pur avant d'essayer toute autre substance ; les O.I. sont maintenues dans ce bain nutritif 15 - 20 mn, le temps d'avoir des enregistrements stables aussi bien en amplitude qu'en fréquence .

- La recherche des doses actives : l'utilisation de plusieurs doses a été rendue nécessaire aussi bien pour le MFA que pour l'adrenaline.

Pour le MFA, les dilutions croissantes de 10^{-9} à 10^{-3} g/ml ont fait l'objet d'essai et toutes se sont montrées actives. Mais au cours des expériences, le choix s'est porté sur des doses aussi élevées que 5.10^{-5} et 5.10^{-4} g.

Pour l'adrenaline, après plusieurs essais, nous avons choisi les doses de 5.10^{-4} à 10^{-3} g.

Outre l'observation des O.I., simultanément des dosages du Ca du liquide d'incubation ont été effectués.

I - 4 - DOSAGE DU CALCIUM

Le calcium est un élément important du liquide extra-cellulaire et intervient dans le processus de contraction musculaire. Nous avons jugé utile de le doser dans le bain nutritif afin de suivre son évolution au cours des manipulations. Ce dosage s'est effectué à la fois par la méthode spectrophotométrique et la méthode volumétrique.

I - 4.1. - Méthode spectrophotométrique

a) Définition

Elle est basée sur la déminéralisation et la combustion du calcium et permet de mesurer le calcium total.

b) Principe

La combustion du calcium entraîne une radiation lumineuse de longueur d'onde dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en Ca. Cette intensité est lue directement sur le spectrophotomètre.

I - 4.2. - Méthode complexométrique de Tronchet

a) Définition

C'est une méthode volumétrique du dosage du Ca sérique directement par l'EDTA (acide éthylène-diamine-tétracétique), en milieu alcalin et utilisant le virage de l'indicateur de Patton et de Reeder, du rose lilias au bleu.

b) Principe

Le sel disodique de l'acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA) complexe le calcium sous forme de chélate dans lequel l'ion Ca^{++} est dissimulé à ses réactifs ; les dosages complexométriques se feront en présence d'indicateurs spécifiques sensibles aux ions Ca^{++} .

c) Réactifs

1°) Solution titrée d'EDTA disodique 0,005 M

- . EDTA disodique, $2\text{H}_2\text{O}$ 0,93
- . Eau dist..... qsp..... 500 ml
- (à conserver à $+4^\circ\text{C}$ en flacon polyéthylénique)

2°) Solution alcaline de cyanure de sodium

- . KOH pa..... 45 g
- . NaCN..... 1 g
- . Eau dist...qsp... 100 ml

3°) Solution étalon de calcium à 100 mg/l

- . CaCO_3 pa..... 0,125 g
- . HCl au 1/10..... qsp. pour dissoudre
- . Eau dist..... qsp pour 500 ml
- (à conserver en flacon de polyéthylène)

4°) Indicateur de Patton et Reeder

- . acide {hydroxy-2 sulfo-4 naphtylazo-1}-hydroxy-2 naphthoïque-3 (réactif de Patton et Reeder) 0,10 g
- . Na_2SO_4 anhydre pa..... 10 g
- (Triturer soigneusement au mortier)

d) Techniques

Dans 2 erlens de 50 ml soigneusement rincés à l'eau distillée, introduire :

	Dosage	Etalon
Ringer à doser.....	2 ml	-
Solution étalon.....	-	2 ml
Eau distillée.....	10 ml	10 ml
Solution alcaline.....	1 ml	1 ml
Indicateur de Patton et Reeder....	une pointe de spatule	

Titrer à l'aide la solution d'EDTA (placé dans une microburette) jusqu'à virage au vert franc.

e) Calcul

Soit N le nombre de millilitres correspondant au dosage soit n le nombre de millilitres correspondant à l'étalon, n correspond donc à 0,2 mg de Ca.

La quantité de Ca contenue dans les 2 ml de Ringer sera :

$$\frac{0,2 \times N}{n}$$

Les résultats de ce dosage sont exprimés en mg de Ca/l de Ringer, en millimole de Ca/l de Ringer dans le chapitre "résultats des dosages", et discutés.

En résumé, la recherche d'un protocole a été difficile parce que nous ne pouvions pas prévoir d'emblée le comportement de l'O.I. vis-à-vis d'un toxique qui intervient après un temps de latence comme l'ont montré de nombreux auteurs (28 ; 32). De plus le mécanisme physiopathologique de l'intoxication est en outre controversé (28 ; 32 ; 34). Tous ces faits expliquent les nombreux tâtonnements dans la recherche d'un protocole expérimental, et aussi les nombreuses difficultés rencontrées au cours de nos manipulations.

A l'issue de ce protocole, nous exposerons nos travaux à commencer par les résultats obtenus sur les intoxications des O.I.

CHAPITRE II - RESULTATS DES INTOXICATIONS DES OREILLETES ISOLEES

Au cours des expériences nous avons étudié la toxicité du MFA sur les O.I. à travers les différents lots. Le lot témoin permet de déterminer en moyenne la durée des battements d'une oreillette dans le Finger.

L'action du MFA incubé (lot B) et du MFA non incubé (lot A) fut étudiée par la suite. Il en est de même pour l'extrait frais de *Spondianthus* (lot (D)). On note des différences d'action selon le cas.

II - 1 - LES ENREGISTREMENTS TEMOINS

L'enregistrement des contractions sur 2 "O.I." permettent de suivre l'évolution des paramètres tels que les amplitudes et les fréquences.

II - 1.1. - Les amplitudes

Pour les O.I. témoins T_1 , elles étaient très grandes au départ. Au bout de 30 mn, elles sont légèrement diminuées et elles se sont stabilisées (cf. graphe 1 ; T_1). Elles resteront plus ou moins stables environ 2h30 (cf. graphe 1 ; T_1) avant de connaître une baisse qui n'est perceptible qu'avec le temps. Les manipulations ont été arrêtées au bout de 7 h (temps d'observation). Les amplitudes étaient diminuées de moitié (cf. graphe 1 ; T_1).

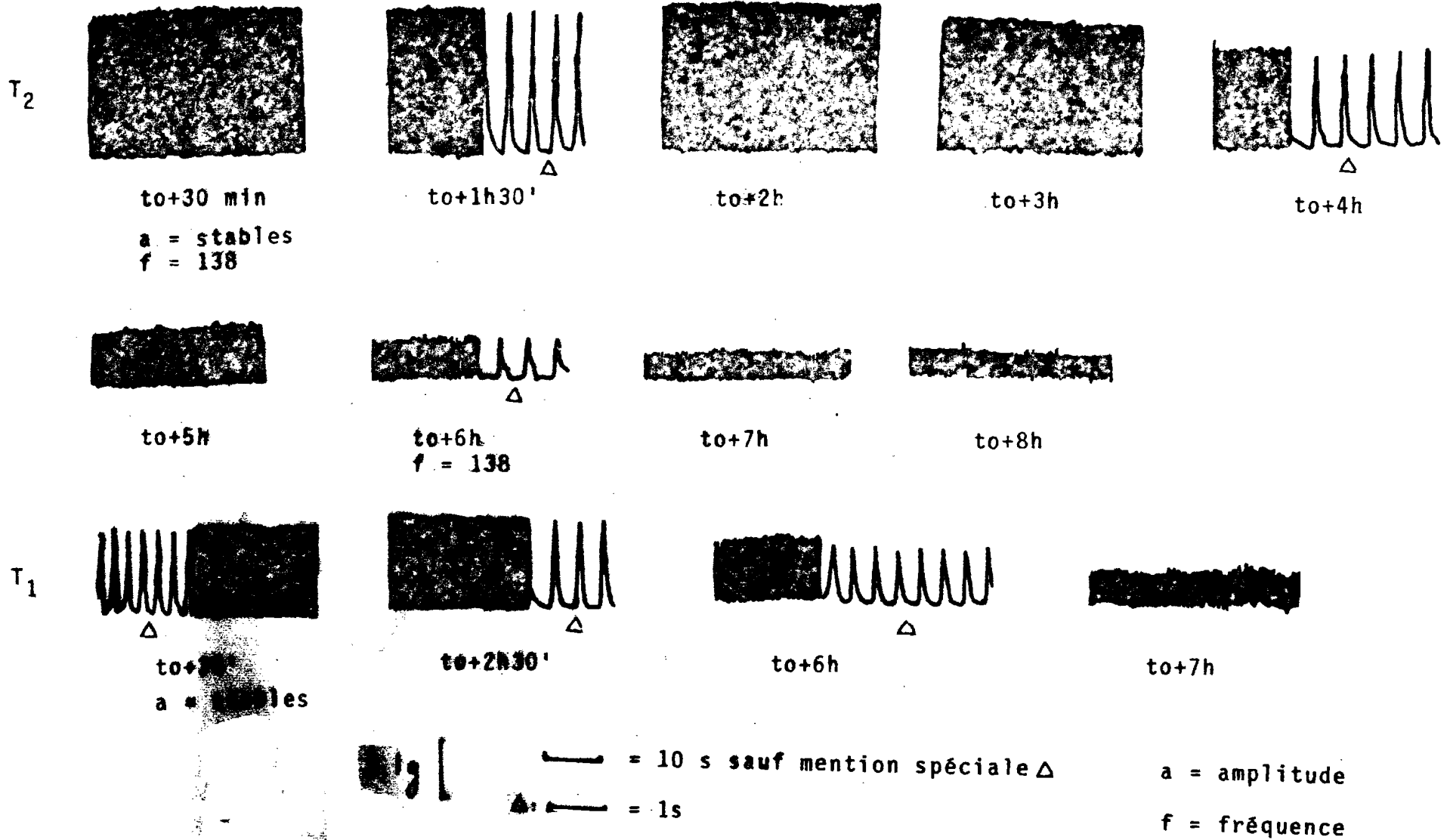
Pour les O.I., T_2 la stabilisation des amplitudes s'est faite après 30 mn. Leur diminution s'est opérée à la 2ème heure et progressivement jusqu'à la 8ème heure (temps d'observation). Les amplitudes n'étaient plus que 1/5 des amplitudes initiales (cf. graphe 1 ; T_2)

II - 1.2. - Les fréquences

Pour les O.I. T_1 , les fréquences sont de 210 batt./mn. Elles passent à 156 batt./mn en 40 mn et demeurent stables jusqu'à la 90^{mn}, puis elles décroissent jusqu'à la 2^e heure à 138 batt./mn et se

GRAPHIQUE 1

ACTIVITE DES OREILLETES ISOLEES TEMOINS



stabilisent pendant 30 mn. Elles baissent faiblement à la 3^e heure et demeurent identiques jusqu'à la 6^e heure, avant de décroître progressivement jusqu'à la 7^e heure (temps d'observation).

Au niveau des O.I. T₂, les fréquences initiales sont 264 batt./mn. Leur stabilisation est intervenue 30 mn plus tard et a duré 6 h (cf. graphe T₂) ; les fréquences stables sont de 138 batt./mn.

Quelques extra-systoles (ES) ont été enregistrées au début des manipulations pour les O.I. T₁. Au niveau des O.I. T₂ aucune ES même mineure n'a été observée.

En résumé, l'étude de ces 2 "coeurs" permet de constater que les battements témoins sont globalement stables. Cependant, les fréquences sont moins labiles que les amplitudes. La diminution des battements est progressive et lente. La survie des O.I. dépasse 8h (temps d'observation).

Aucune anomalie n'a été observée sauf quelques ES intervenues en début de manipulation pour le coeur T₁. Celles-ci seraient imputables au choc provoqué par les tiraillements lors de la dissection.

Si l'évolution des contractions témoins a été régulière, l'action du MFA sur les OI entraîne des troubles de battements.

II - 2 - ACTION DU MFA SANS INCUBATION PREALABLE

Comme décrit dans le protocole les O.I. de ce lot (lot A) subissent l'action toxique du MFA instantanément ajouté dans la cuve jusqu'à ce qu'elles s'épuisent. Ces oreillettes sont d'abord disséquées dans le Ringer à la température du laboratoire ; ensuite elles sont montées dans la cuve à la température constante. Un dispositif permet de renouveler le liquide de Ringer de la cuve. La capacité de la cuve est de 50 ml et le MFA y est introduit à l'aide d'une seringue. Tous les temps qui seront annoncés partent de l'instant t₀, de l'adjonction de la 1^{ère} dose de MFA, qui est réalisée lorsque nous avons obtenu dans un laps de temps ± court des amplitudes et des battements stables, considérés alors comme témoins.

II - 2.1. - Coeur A_I

C'est le premier coeur utilisé pour tester l'action de différentes drogues (acétylcholine adrénaline, isonrénaline, MFA), ce qui fait qu'il ne peut être utilisé à la description de l'intoxication du MFA seule ; le coeur A_{II} est plus représentatif en ce qui concerne cette description.

II - 2.2. - Coeur A_{II}

Plusieurs doses croissantes ont été utilisées. L'action du MFA entraîne des modifications des battements.

Au temps t₀ où les battements sont stables (graphe 2 ; A_{II}) ; les fréquences sont de l'ordre de 210 batt./mn.

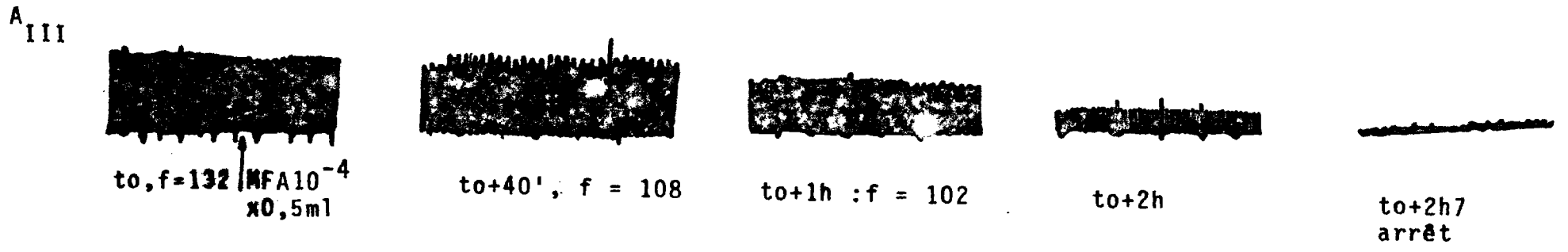
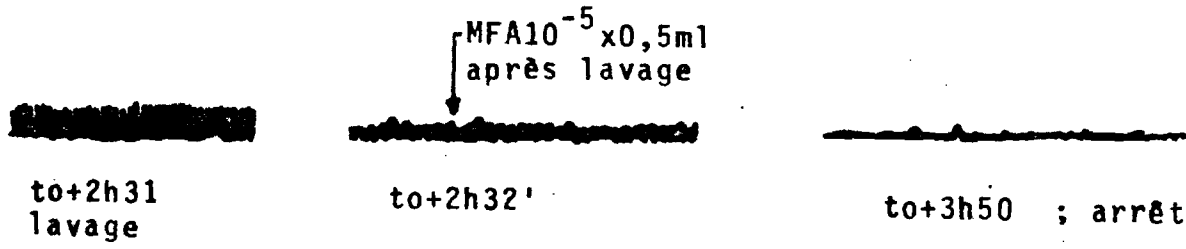
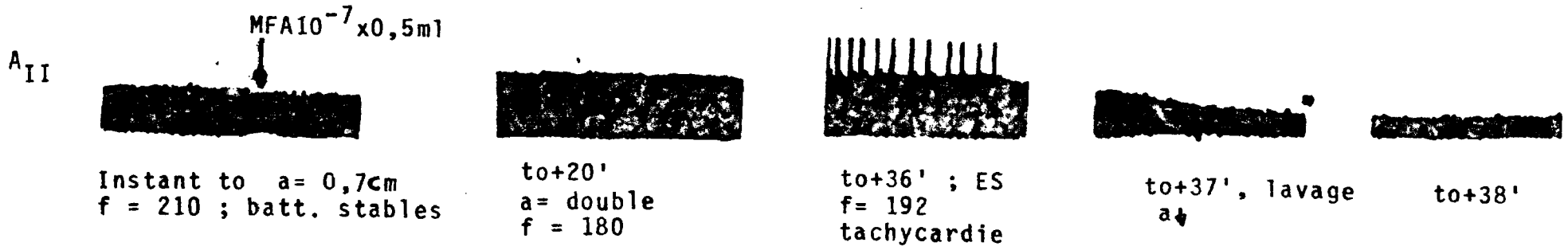
0,5 ml de MFA 10⁻⁷g* (soit une dilution de 10⁻⁹ g) suffit à augmenter ces amplitudes peu de temps après. Au bout de t₀ + 20 mn ces amplitudes atteignent presque le double des amplitudes témoins et deviennent stables (graphe 2 ; A_{II}). Les fréquences au contraire subissent une baisse quelques instants plus tard (180 batt./mn). Au bout de t₀+36 mn apparaissent des ES ; elles sont petites et peu nombreuses ; leur nombre augmente en l'espace d'une minute (cf. graphe 2 ; A_{II}). Les fréquences montent encore à 192 batt./mn. Après avoir lavé la préparation, les ES disparaissent, les amplitudes diminuent et deviennent 3 fois plus petites que les amplitudes témoins (cf. graphe 2 ; A_{II}).

38 mn après la première dose, une nouvelle dose de 0,5 ml de MFA 10⁻⁶g soit une dilution de 10⁻⁸g est mise en contact avec les O.I. (graphe 2 ; A_{II}) ; les amplitudes restent inchangées au cours de l'évolution. Par contre, les fréquences diminuent (174 batt./mn). Ces paramètres se maintiennent jusqu'à 2h31 mn après la première dose, laps de temps à l'issue duquel nous procédons au lavage renouvellement du Ringier. Après cette opération, les amplitudes chutent à la moitié de leur valeur.

(*) Une solution à 10⁻³ = une solution contenant 1 mg de substance/ml.

GRAPHIQUE 2

ACTION DU MFA SANS INCUBATION PREALABLE



— = 10 s

3,19 |

a = amplitude
f = fréquence

La 3^e dose de MFA 10^{-5} g (dilution 10^{-7} g) qui intervient immédiatement après le lavage (grphe 2 ; A_{II}), entraîne l'arrêt des O.I. à 3h50 mn.

En résumé des doses faibles et croissantes se révèlent actives sur le coeur A_{II}. La première dose entraîne une augmentation des amplitudes ; au niveau des fréquences, elle provoque d'abord une baisse, puis une augmentation, puis à nouveau une baisse. Le lavage effectué après l'action du MFA, entraîne une décroissance rapide des amplitudes. Le délai d'arrêt pour le coeur A_{II} est de 3h50 mn.

Remarque. : Le renouvellement 2 fois successivement du liquide de Ringer apporte certe du MFA dans le milieu, mais aussi des nutriments pour les O.I. L'apport de nutriments sera limité à une seule fois dans les prochaines manipulations.

II - 2.3. - Coeur A_{III}

Pour ces O.I., la dose utilisée est plus forte et unique (0,5 ml de MFA 10^{-4} g soit une dilution de 10^{-6} g). Les modifications apparaissent au bout de 30 à 40 mn sous forme de régression des fréquences (fréquences initiales 132 batt./mn, fréquences ultérieures 108 batt./mn) (grphe 2 ; A_{III}). Ceci est suivie de la baisse des amplitudes.

L'évolution des battements est progressive mais rapide, à tel point que le "coeur" s'arrête au bout de 2h7 mn (grphe 2 ; A_{III}).

Remarques :

- Contrairement à l'action précédente du MFA, il n'y a pas eu d'augmentation des amplitudes avant leur diminution.

- Des ES ne sont pas apparues au cours des manipulations.

II - 2.4. - Coeur A_V

La stabilité des enregistrements est obtenue avec 240 batt./mn et un 1 cm pour les amplitudes. La dose de toxine utilisée (grphe 3 ; A_V) est augmentée à 0,5 ml de MFA 10^{-3} g (soit une dilution finale de 10^{-5} g). 5 mn après, les fréquences baissent à 198 batt./mn. Au bout

de 20 mn elles ne sont plus qu'à 174 batt./mn. Ce n'est qu'à ce moment que les amplitudes vont commencer une légère augmentation (graphe 3 ; A_V) pour, par la suite se stabiliser, tandis que les fréquences continuent progressivement leur chute (114 batt./mn après 1 h, temps d'observation). 1h50 mn après l'action du MFA, les amplitudes régressent progressivement à leur tour (graphe 3 ; A_V).

En résumé, l'augmentation des amplitudes est modeste et la dégradation progressive des battements est plus lente.

II - 2.5. - Coeur A_{IV}

L'action du MFA sur le coeur est très caractéristique. La dose utilisée étant 0,5 ml de MFA $10^{-2}g$ (dilution dans le cuve $10^{-4}g$).

En 3 mn, les amplitudes augmentent, des ES apparaissent, et les fréquences initiales qui étaient de 90 batt./mn passent à 108 batt./mn (cf. graphe 3 ; A_{IV} pour toutes ces variations). Au bout de 5 mn les fréquences remontent encore à 158 batt./mn. 10 mn après les amplitudes baissent légèrement pour subir une seconde hausse 30 mn plus tard. (graphe 3 ; A_{IV}). A cet instant, les fréquences chutent au voisinage de 138 à 132 batt./mn. Des ES brèves apparaissent. La dégradation ultérieure aboutit à l'arrêt en 3h17 mn après, quelques ES.

En résumé, l'action du MFA intervient rapidement au bout de 3 mn et entraîne 2 baisses et 2 augmentations des amplitudes. Elle provoque ici une élévation plus marquée des fréquences.

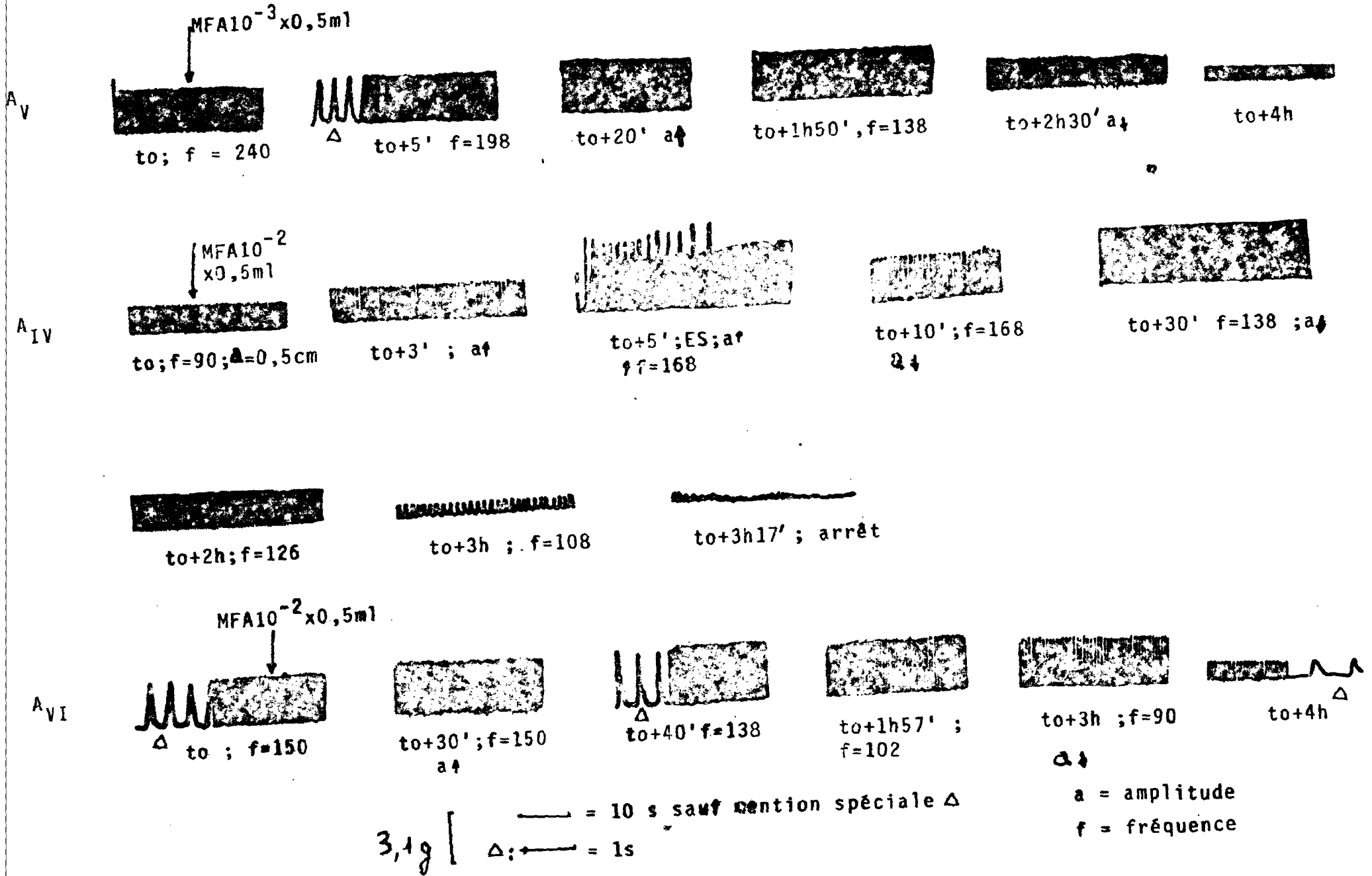
II - 2.6. - Coeur A_{VI}

La dose utilisée dans le cas du coeur A_{VI} est identique à la précédente, mais l'action qu'on observe n'est pas aussi rapide.

Jusqu'à 20 mn après l'opération, nous n'avons pas perçu de modifications apparentes. Entre 30 à 40 mn intervient une hausse des amplitudes, accompagnée de quelques ES (graphe 3 ; A_{VI}) ; les fréquences diminuent à 138 batt./mn (les fréquences témoins étaient de 150 batt./mn). 50 mn après les amplitudes se stabilisent jusqu'à 1h57 mn, puis amorcent une régression. Les fréquences baissent

GRAPHIQUE 3

ACTION DU MFA SANS INCUBATION PREALABLE



toujours. De petites ES isolées apparaissent. Le délai d'arrêt du coeur n'a pas été déterminé au cours de cette manipulation.

Conclusion : A l'issue de l'étude de 5 coeurs isolés du Lot A les résultats de l'intoxication *in vivo* sont semblables à ceux décrits dans la littérature. En effet, comme l'ont montré certains auteurs (41), l'action du MFA n'est pas cumulative ; dans le cas du coeur A_{II} bien qu'on ait ajouté plusieurs doses successives, le délai d'arrêt est resté dans les normes observées avec l'addition instantanée d'une dose unique. En outre des doses faibles sont également toxiques. Toutefois, les symptômes apparaissent plus précocement en général avec des doses élevées. Cependant, il existe de très grosses variations. Au cours des essais, des doses uniques faibles ont provoqué des ~~symptômes~~ brutaux alors que l'utilisation des doses élevées n'a provoqué que des symptômes légers.

L'action du MFA est extrêmement polymorphe comme l'ont souligné également plusieurs auteurs (28 ; 32) ; elle provoque une grande variabilité des fréquences et des amplitudes. Ces variations importantes et inattendues nous ont conduit à imaginer une intoxication par incubation préalable du Ringer avec le MFA, et ce d'autant que nous avons à l'esprit, la recherche d'un mécanisme physiopathologique de l'intoxication.

II - 3 - ACTION TOXIQUE DU MFA/INCUBATION PREALABLES DU MFA AVEC LE RINGER

Les O.I. sont mis au contact du liquide de Ringer nourricier et incubé pendant 10 mn, 30 mn, 2h ou plus. Au cours des manipulations préliminaires, l'action de l'incubation pendant 10 mn, voire 30 mn ne diffère pas sensiblement de celle de l'adjonction instantanée. Par contre, ~~passées~~ 30 mn, l'incubation préalable confère au poison une toxicité plus grande qui se traduit au niveau des amplitudes et des fréquences.

II - 3.1. - Action du MFA incubé sur les amplitudes

Après la stabilisation des battements témoins, le liquide de Ringer de la cuve est remplacé par le Ringer renfermant du MFA 10^{-3} g/ml à l'aide d'un dispositif approprié ; cette technique est utilisée pour toutes les oreillettes du lot B.

Coeur B₁I : quelques instants après l'introduction du MFA, on note une diminution des amplitudes (grphe 4 ; B₁I). 4 à 5 mn plus tard, il apparait une légère augmentation. Au même moment des E.S. sommées apparaissent, et précédant ainsi de grandes amplitudes (grphe 4 ; B₁I). Entre 17 à 20 mn après l'action du MFA, une baisse très forte des amplitudes survient ; les ES prennent une grande importance. 40 mn plus tard, les amplitudes deviennent très variables. Au bout de 50 mn, les amplitudes deviennent très petites, sous formes d'encoches intercalées d'ES ; celles-ci disparaissent au bout d'1h 10 mn (grphe 4 ; B₁I) tandis que les ES persistent. Au bout de 1h20 mn, on observe une légère récupération des C.I. en amplitudes, avec diminution des E.S.

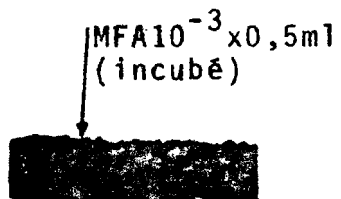
Coeur B₂I : L'intensité et la variété des symptômes sont comparables à celles qui ont été observées sur le coeur B₁I. La baisse des amplitudes est immédiate après le contact du MFA avec les C.I. Au bout de 5 mn, ces amplitudes sont intercalées par des E.S. (grphe 5 ; B₂I). Avec le temps, les E.S. massées deviennent plus nombreuses. Les amplitudes de base sont intercalées par de grandes amplitudes qui ont un aspect très variable ; des séquences de petites amplitudes sont également intercalées par de grandes amplitudes, donnant l'allure d'une courbe en escalier (grphe 5 ; B₂I). L'ensemble de ces variations a été observé durant 58 mn. Passé ce délai, on distingue nettement de petites amplitudes intercalées par des E.S. Entre la 58^e mn et la 115^e mn, les E.S. sont réduites ; (grphe 5 ; B₂I). Du fait de la diminution de la puissance des contractions, le coeur semble récupérer et les amplitudes de base deviennent un peu plus élevées (grphe 5 ; B₂I).

GRAPHIQUE 4

ACTION DU MFA PREALABLEMENT INCUBE

-40-

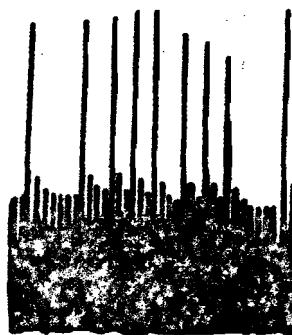
B₁I



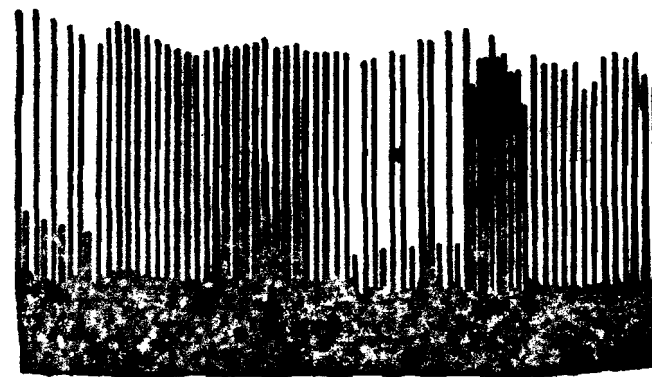
Instant t₀



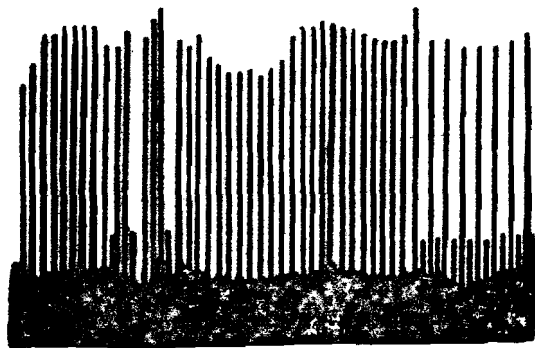
immédiat de a



t₀+5' ; a' ; ES



t₀+20'



t₀+40' a=très variable



t₀+50'; a = encoche+grandes ES



t₀+1h10' a = 0 + grandes ES



t₀+1h20' récupération en a de base ; ES petites ; f=30



t₀+1h30' ; arrêt

3,1g

— = 10 s

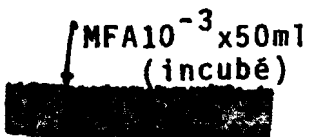
a = amplitude

f = fréquence

GRAPHIQUE 5

ACTION DU MFA PREALABLEMENT INCUBE

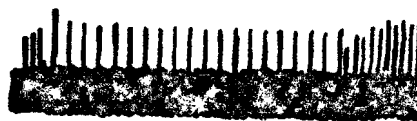
B₂I



t₀ ; f=180



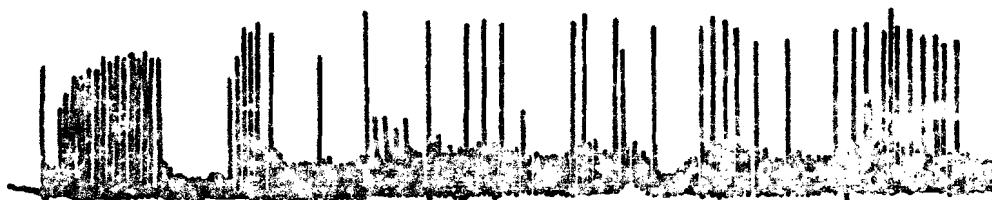
↓immédiate de a



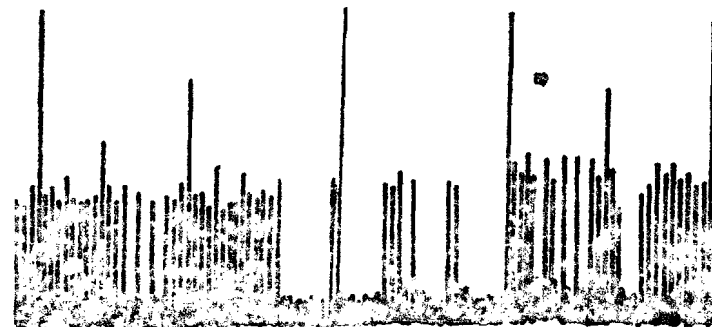
t₀+5' ; ES ; f = 162



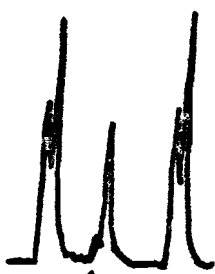
t₀+20' : f = 108 ; ES



t₀+22' ; salves d'ES



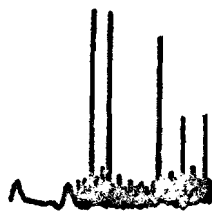
t₀+40' ; ES massées



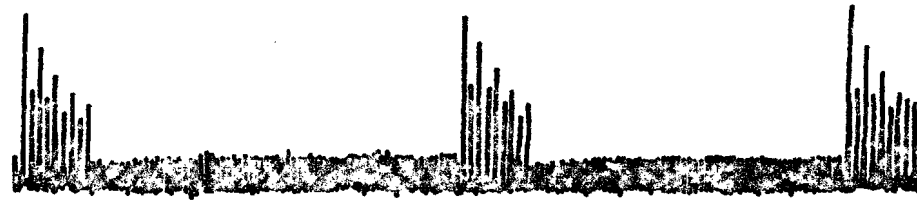
t₀+50' ; ES biphasiques f=72



t₀+1h f=90



t₀+1h30' ; f=120 tachycardie



t₀+1h38' ; ES symétriquement espacées



t₀+2h ; ES



t₀+3h



t₀+3h ES



t₀+4h ; ES

3,1g |

— = 10 s sauf mention spéciale Δ
 Δ: — = 1s

a = amplitude
 f = fréquence

Au bout de 1h55 mn après, les amplitudes se caractérisent par une ligne pratiquement plane, sauf quelques rares encoches (grphe 5 ; B₂I) qui vont durer jusqu'à la 4e heure.

II - 3.2. - Action du MFA incubé sur les fréquences

Coeur B₁I : l'action du MFA sur ce coeur entraîne une diminution des fréquences. Des E.S. décalantes apparaissent 10 mn après. A celles-ci se substituent des salves d'E.S. (grphe 5 ; B₁I) de durée 7 mn. Selon la taille des E.S. on en distingue de petites, de moyennes et de grandes. Le rythme des battements devient de plus en plus irrégulier.

L'apparition d'E.S. massées donne à la courbe d'enregistrement un aspect d'une courbe en escalier (grphe 5 ; B₁I). Les fréquences s'altèrent davantage et passent de 174 à 150 batt./mn. Les E.S. sont nombreuses et regroupées, mais lorsque le coeur s'épuise, elles diminuent de taille et de nombre (grphe 5 ; B₁I). A la 50° mn, les fréquences qui ont baissé régulièrement ne font plus que 48 batt./mn. Elles continuent de régresser progressivement jusqu'à 12 batt./mn. L'arrêt du "coeur" survient au bout de 1h30 mn (grphe 5 ; B₁I).

Coeur B₂I : Des modifications interviennent 5 mn après le contact des O.I. avec la toxine. Les fréquences passent de 180 à 162 batt./mn. Les premières E.S. sont apparues au même instant, leur taille et leur nombre vont en croissant (grphe 5 ; B₂I), mais ceci n'a duré qu'un bref instant. 10 mn plus tard, les fréquences sont de 120 batt./mn et passent à 108 batt./mn, 20 mn plus tard. A partir de ce moment, l'arythmie s'accroît, des salves d'E.S. et des E.S. massées apparaissent (grphe 5 ; B₂I) et persistent pendant 58 mn. Certaines de ces E.S. sont biphasiques, les uns sont très grandes, les autres, moyennes (grphe 5 ; B₂I). Les fréquences chutent à 72 batt./mn. De la 58° à la 83° mn, les E.S. deviennent moins nombreuses. Alors les fréquences grimpent progressivement à nouveau et atteignent 120 batt./mn (grphe 5 ; B₂I). De la 83° à la 158° mn, des salves d'E.S. symétriquement espacées réapparaissent, mais d'intensité

moins grande (groupe 5 ; B₂I), ces E.S. diminuent progressivement, puis de petites E.S. isolées persistent jusqu'à 4h.

En résumé, l'action du MFA incubé sur les 2 coeurs se traduit par des modifications plus importantes des battements. Les contractions myocardiques sont très puissantes et les amplitudes deviennent rapidement très variables et s'altèrent. Les fréquences deviennent précocement labiles, avec un rythme irrégulier. Les E.S. sont essentiellement les symptômes majeurs.

Ces 2 coeurs isolés offrent l'avantage de pouvoir observer des phénomènes intéressants pour ce qui est de l'action du MFA incubé. Le simple fait d'incuber le MFA avec le Ringer à la température du laboratoire (37°C) suffit à le rendre encore plus toxique (contractions puissantes des O.I. , E.S. , défaillance rapide du coeur). Le fait d'incuber le MFA réduit la durée du temps de latence, de sorte que l'action toxique apparait presque immédiatement. La toxicité du MFA incubé est supérieure à celle du MFA non incubé.

Cette toxicité apparait encore lorsque l'on compare le lot A, le lot B et l'action de l'extrait frais de spondianthus (lot D).

II - 4 - QUELQUES ELEMENTS DE COMPARAISON DE L'ACTION DU MFA SUR LES LOTS : A - B et D

Les éléments de comparaison sont axés sur les modalités des variations des amplitudes, des fréquences et le temps de latence de l'action du MFA ; ils concernent aussi l'étude des E.S. et le délai d'arrêt du "coeur".

II - 4.1. - Variations des amplitudes

Comme nous l'avons décrit, l'action du MFA est caractérisée par une variation des amplitudes. Selon les conditions de l'expérience , cette variation peut revêtir plusieurs modalités.

Lorsque le MFA est incubé, il entraîne en général une baisse immédiate des amplitudes (tableau 2 ; sous lot B₁ et B₂). Dans le cas de l'extrait frais de spondianthus et du lot A où le MFA n'est

Action du MFA sur les O.I	Lot A			
	Coeur A III (MFA 10^{-6})	Coeur A IV (MFA 10^{-4})	Coeur A V (MFA 10^{-5})	Coeur A VI (MFA 10^{-4})
1) Comportement sur les amplitudes				
Baisse immédiate	-	-	-	-
Baisse tardive	+ 50 ^e min	+ à 1h 20 min	+ à 1h 20 min	+ 3h après
Baisse après augmentat°	+ 50 ^e min,	+ 6 ^e et 80 ^e min	+ à 1h 20 min	+ 3h après
Augmentat° immédiate	-	-	-	-
Augmentat° tardive	-	+ 5 ^e et 23 ^e min	- après 20 min	+ à 10 - 12 min
Délai de maintien constant des ampl. après °	?	46 min	1h 20 min	1h 27
2) Comportement sur les fréquences				
Baisse immédiate	-	-	-	-
Baisse tardive	+ 40 ^e min	+ 23 ^e min	+ à 20 min	+ à 22 min
Augmentation	-	+ immédiate	+ à 5 min	-
Présence des ES	+	+	-	+
Délai d'apparit° des ES	1h 20 min	immédiat, puis à la fin	?	1h 22 min
Fréquence des ES	Très rares	rares sauf au début	0	Très rares : 1e ES
Taille des ES	Petites	Petites	0	Petites
Nature des ES	isolées;biphasiques	Suite d'ES au début ; isolées et rares après	0	Isolées, petites
Nombre des ES	Très rares	Peu nombreuses	0	1 ES
3) Délai d'arrêt des battements	2h 7 min	3h 17 min	?	?

TABLEAU 1 : - Adjonction instantanée du MFA sur les O.I. : Lot A

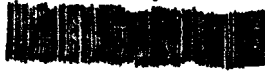
Action du MFA incubé sur les OI	Sous-lot Bo		Sous-lot B ₁					Sous-lot B ₂	
	Coeur Bo-0	Coeur Bo-I	Coeur B ₁ I	Coeur B ₁ III	Coeur B ₁ IV	Coeur B ₁ V	Coeur B ₁ M	Coeur B ₂ I	Coeur B ₂ II
1) Comportement sur les amplitudes									
Baisse immédiate	-	-	+	-	+	+	+	+	+
Baisse après augmentation	+(à 1h1')	+(26° min)	+(17° min)	+(10° et 66° min)	+(9° et 23° min)	?	+ 26°min	+ 1h après	?
Augmentation immédiate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Augmentation tardive	+(11° min)	+(9°-10° min)	+ (4°-5°min)	+ (5°-40°min)	+ (5°,10° et 22°min)	+(8°min)	+(8° min)	+ (22° min)	?
Délai de maintien constant des amplitudes	20 - 25 min	16 - 17min	7 min environ	61 min	?	?	10-20min	36 min	?
2) Comportement sur les fréquences									
Baisse immédiate	-	+	+	-	+	+	+	-	+
Baisse tardive	+(61°min)	+(5°min)	+	+(20-25°min)	+	+	+	+(5° min-	+
Présence des E.S	- rien après 1h46 min	+	+	+	+	+	-	+	+
Délai d'apparition des E.S	?	9 min	4-5 min	5 min	4-5 min	4-5 min	?	5 min	4 min
Fréquences des ES	0	Très fréquentes	Du début à la fin	Fréquentes	Très fréquentes	Très fréquentes	0	Du début à la fin	?
Taille des ES	0	Grandes	Très grdes, moy. ptes.	Très grdes moy. ptes.	Très grdes	Très grdes	0	Très grdes moy. ptes.	Grandes
Nature des ES	0	biphasiques intercalées	sommées massées	suite d'ES intercalées	ES massées	ES massées	0	Salves d'ES ES massées	ES en série
Nombre des ES	0	Très nombreuses	Nombreuses	Assez nombreuses	Très nombreuses	Très nombreuses	0	Très nombreuses	Nombreuses
3) Délai d'arrêt des battements	1h 25 min 1h 43 " 2h 8 "	?	1h 30	?	?	?	?	4 h	?

TABLEAU 2 : Action du MFA incubé sur le lot B

Grdes = grandes
Ptes = petites
Moy = moyennes

B₀-0

MFA10⁻³ x 50ml
(incubé)



t₀ ; f=132



t₀+10' ; f=90 ; a↑



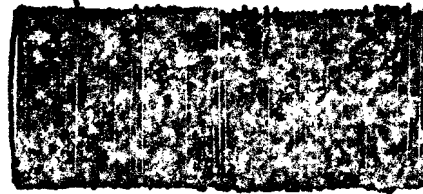
t₀+1h ; a↓

EXTRAIT
FRAIS
de Sp

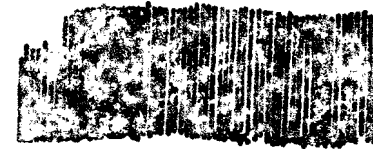


t₀ ; f=132

Extrait de
Sp.



t₀+30' ; a↑ ; f=90



t₀+1h ; f=84 ; a↓

B₁ IV

MFA10⁻³ x 50ml
(incubé)



t₀



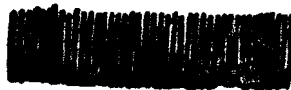
t₀+5' ; a ; ES



t₀+9' ; a ; ES



t₀+10' ; a↓



t₀+22' ; a↓



t₀+23' ; a↓ ; ES

3/1g |

— = 10 s sauf mention spéciale Δ
Δ:— = 1s

a = amplitude
f = fréquence

pas incubé, la baisse des amplitudes se situe à un moment plus tardif (cf. Tableau 1 lot A). Dans le cas du sous-lot B₀ où l'incubation n'a duré que 10 mn, la baisse des amplitudes demeure tardive (tableau 2 ; sous-lot B₀). Lorsque la diminution des amplitudes est très tardive, elle intervient le plus souvent après une seule augmentation (tableau 1 ; lot A) ; dans le cas du lot A où l'adjonction du MFA a été instantanée, les augmentations des amplitudes surviennent entre 10 et 23 mn et rarement avant ce délai (tableau 1 ; lot A) ; c'est seulement par la suite qu'on observe alors leur diminution tardive 50 mn à 1h27 mn (tableau 1 ; lot A).

Mais lorsque le MFA est incubé, outre la baisse immédiate qu'il provoque au niveau des amplitudes, on observe par la suite des augmentations plus précoces situées entre 4 à 10 mn en général, et 22 mn au plus tard (tableau 2 ; lot B ; grphe 4 ; et grphe 6 , B₁IV). Ces augmentations sont suivies d'une baisse définitive également plus précoce entre 10 à 26 et même 66 mn (tableau 2 lot B).

Dans le cas de l'extrait frais de spondianthus, il se produit une seule augmentation vers 20 à 30 mn, par la suite, la régression des amplitudes se fait dans le même délai qu'avec l'adjonction instantanée du MFA (grphe 6, extrait frais de Sp*).

II - 4.2. - Variations des fréquences

Le MFA entraîne une chute rapide de fréquence, et l'apparition des E.S.

L'action du MFA et de l'extrait frais de spondianthus conduit à une diminution des fréquences au bout de 5 à 25 mn d'action ; cette diminution est plus accentuée par le MFA incubé. Outre la baisse des fréquences, on peut constater aussi des tachycardies brèves avec le MFA incubé (grphe 5 ; B₂I), de même qu'avec le MFA non incubé (grphe 2 ; A₁II).

Pour les E.S., leur taille, leur nombre et leur nature déterminent l'indice de l'intoxication par le MFA. Ces paramètres sont exagérés par l'incubation ; les E.S. sont d'apparition précoce (grphe 4 et 5) ; on observe des salves d'E.S., des E.S. massées, ou de séries d'E.S., et leur taille varie de très grandes aux petites E.S. (tableau 2, lot B) ; ces E.S. sont décalantes et peuvent être

* Sp : Spondianthus

biphasiques (grphe 5 ; B₂I). Le coeur B₀₀ constitue une exception (tableau 2, sous-lot B₇) ; cela peut se comprendre dans la mesure où le temps de l'incubation n'est que 10 mn.

Par contre, les observations avec l'extrait frais de *Spondianthus* ne révèle pratiquement pas d'E.S. sauf quelques instants avant l'arrêt du coeur (grphe 6, extrait de Sp.).

Dans le cas de l'adjonction instantanée du MFA les E.S. qui sont isolées, petites ou moyennes sont moins importantes (tableau 1, lot A).

II - 4.3. - Délai d'arrêt du coeur sans l'action du MFA

Lorsque les O.I. sont sujettes à des contractions trop puissantes accompagnées de nombreuses E.S., elles se fatiguent plus vite que lorsqu'elles battent régulièrement sous un bain nutritif sain.

Le MFA incubé qui engendre de nombreuses contractions entraîne rapidement une défaillance des O.I. ; le délai d'arrêt n'a pas été systématiquement déterminé pour toutes les O.I. parce que d'autres substances ont été consécutivement testées avec le MFA. Ces délais sont variables mais on peut déceler des différences.

Pour le lot A, ce délai varie entre 2h7 mn, 3h17 mn et exceptionnellement il se prolonge plus de 4h pour des coeurs très résistants (tableau 1, lot A).

Par contre pour le MFA incubé, on a un délai compris entre 1h25 à 2h. Parfois des encoches et des E.S. peuvent persister jusqu'à 4h (grphe 5 ; B₂I).

L'incubation du MFA dans le liquide de Ringer nutritif exacerbe la toxicité du MFA ; les variations au niveau des différents paramètres deviennent plus patentes et plus précoces. Le fait le plus saillant est l'apparition intense et rapide des E.S. ; ce phénomène à lui seul peut signer l'arrêt du "coeur".

Tous ces faits nous ont conduit à doser le Ca dans le liquide de Ringer nutritif afin d'en suivre l'évolution compte tenu des résultats.

II - 5 - RESULTATS DU DOSAGE DU CALCIUM

II - 5.1. - Méthode spectrophotométrique

Cette méthode a été brièvement décrite plus haut dans le chapitre "méthodologie". Le dosage est fait une fois pour toute avec un liquide Ringer qui servira de référence pour les autres dosages. Pour cela, nous avons préparé un calcium étalon 100 mg/l et un liquide de Ringer selon la formule utilisée au cours de nos expériences. Une partie du liquide de Ringer a servi à préparer une solution de MFA 10^{-3} g puis incubé pendant 2h à la température de 37°C. Une autre partie du Ringer est laissée pure à la température ambiante.

II - 5.1.1. - Courbe étalon

a) Préparation de la solution étalon de calcium 100 mg/l

CaCO₃ P.O..... 0,125 g
HCl au 1/10.....qsp... pour dissoudre
Eau dist.....qsp.. 500 ml
(à conserver en flacon de polyéthylène)

b) Dilution de la solution étalon

L'étalon de calcium 100 mg/l qui constitue la solution mère a été dilué successivement au 3/4 ; 1/2 ; 1/4, et la solution 0 est représentée par l'eau distillée. La solution 0, c'est-à-dire l'eau distillée sert à régler le zéro (0) de l'appareil. La solution 1 (solution étalon 100 mg/l) étant trop forte, le 100 de l'appareil est réglé avec la solution 3/4. Et voici les correspondances des mesures pour la courbe étalon :

Solution 3/4.....	100	(de l'appareil)
" 1/2.....	70	"
" 1/4.....	34	"
" zéro (=Eau dist.)	0	"

Ces résultats permettent de construire la courbe étalon.

II - 5.1.2. - Dosage du calcium dans le Ringer

Le Ringer pur (RP) et le Ringer incubé (RI) sont successivement introduits dans l'appareil afin de vérifier que le calcium total, de la solution de Ringer est invariable.

Les correspondances des mesures sont celles-ci :

RP..... 23 (de l'appareil)
RI..... 23 "

Les résultats montrent que le calcium total dans le Ringer pur est le même que dans le Ringer incubé, ce qui est évident, car on ne saurait expliquer qu'après l'incubation, ce calcium soit transformé en un autre élément encore moins disparaître.

Cependant cette vérification a un intérêt lorsqu'il s'agit de doser le calcium ionique sérique, c'est-à-dire le calcium qui n'est pas complexé dans le sérum, ou le calcium ionique dans le liquide physiologique de Ringer.

Pour vérifier un tel état du calcium, nous avons utilisé en plus la méthode complexométrique de Tronchet pour doser le Ca^{++} dans le Ringer avant et après incubation.

II - 5.2. - Méthode complexométrique de Tronchet

Nous rappelons là encore que la méthode est décrite plus haut dans le chapitre "méthodologie" et il ne sera présentement donné que les résultats. Pour la réalisation de ces résultats, nous avons utilisé comme matériel animal, 50.I., et effectué 54 séries de dosages dans lesquelles ont été dosés :

- le liquide de Ringer pur
- le liquide de Ringer incubé pendant 30 mn
- le liquide de Ringer incubé pendant 2h au moins

- le liquide de Ringer dans lequel battent des O.I.
- le liquide de Ringer incubé dans lequel battent des O.I.

Le calcium étalon a également été dosé.

II - 5.2.1. - Dosage du calcium étalon (CaCO_3 100 mg/l)

- $V_1 = 1,05$ ml (E.D.T.A.)
- $V_2 = 1,05$ ml " $\bar{V} = 1,05$ ml
- $V_3 = 1,05$ ml "

II - 5.2.2. - Dosage du liquide de Ringer

	Série 1	Série 2	Série 3	Série 4	Moyennes
Ringer pur	$\bar{X}_1 = 0,71$ ml (EDTA)	$\bar{X}_2 = 0,68$ ml (EDTA)	$\bar{X}_3 = 0,68$ ml (EDTA)	$\bar{X}_4 = 0,69$ ml (EDTA)	$\bar{V}_1 = 0,69$ ml
Ringer incubé pendant 30 min avec le MFA	$\bar{Y}_1 = 0,62$ ml (EDTA)		$\bar{Y}_2 = 0,62$ ml (EDTA)	$\bar{Y}_4 = 0,62$ ml (EDTA)	$\bar{V}_2 = 0,62$ ml (EDTA)
Ringer incubé pendant 2h au moins avec le MFA	$\bar{W}_1 = 0,60$ ml (EDTA)	$\bar{W}_2 = 0,62$ ml (EDTA)	$\bar{W}_3 = 0,62$ ml (EDTA)	$\bar{W}_4 = 0,62$ ml (EDTA)	$\bar{V}_3 = 0,62$ ml (EDTA)
Ringer pur + O.I.	$\bar{Z}_1 = 0,62$ ml (EDTA)	$\bar{Z}_2 = 0,62$ ml (EDTA)	$\bar{Z}_3 = 0,62$ ml (EDTA)		$\bar{V}_4 = 0,62$ ml (EDTA)
Ringer incubé avec le MFA + O.I.	$\bar{U}_1 = 0,62$ ml (EDTA)	$\bar{U}_2 = 0,61$ ml (EDTA)	$\bar{U}_3 = 0,62$ ml (EDTA)	$\bar{U}_4 = 0,62$ ml (EDTA)	$\bar{V}_5 = 0,62$ ml (EDTA)

II - 5.2.3. - Teneurs en Ca^{++} des liquides physiologiques

Liquides physiologiques	Moyenne des volumes des dosages en ml	Teneur en Ca^{++} correspondant en mg/l	Teneur en Ca^{++} correspondant en mole et en millimole/l
Ringer pur	0,69	65,50	0,00164 mole de Ca/l 1,64 millimole de Ca/l
Ringer incubé pdt. 30 mn avec le MFA	0,62	59,05	0,00148 mole de Ca/l 1,48 millimole de Ca/l
Ringer incubé pdt. 2h au moins avec le MFA	0,62	59,05	0,00148 mole de Ca/l 1,48 millimole de Ca/l
Ringer pur + O.I.	0,62	59,05	0,00148 mole de Ca/l 1,48 millimole de Ca/l
Ringer incubé pdt. 2h au moins avec le MFA, + O.I.	0,62	59,05	0,0014 mole de Ca/l 1,48 millimole de Ca/l

L'ensemble de ces dosages se résume à 3 observations :

1°) Les O.I. prélèvent du calcium à partir du liquide initial de Ringer, ce qui entraîne une baisse de la teneur en Ca dans le liquide au moment où les O.I. battent dans la cuve.

2°) Lorsque le MFA $10^{-3}g$ est incubé dans le liquide de Ringer, la teneur en calcium du liquide diminue jusqu'à un certain seuil.

3°) L'incubation du MFA 10^{-3} g dans le Ringer entraîne un déficit calcique mais l'introduction supplémentaire d'O.I. dans ce Ringer n'accentue pas le déficit.

Le calcium est un élément important de la contraction myocardique *in vivo*.. A la lumière de ces dosages, son intervention *in vitro* sur les O.I., ou après incubation semble manifeste dans l'étiologie de l'intoxication avec le MFA. Ce rôle du Ca^{++} sera évoqué dans la discussion.

T R O I S I E M E P A R T I E

ESSAI IN VITRO D'UN TRAITEMENT DE L'INTOXICATION

RESULTATS

I N T R O D U C T I O N

L'étude menée sur le poison qui peut causer des dégâts importants du bétail, nous a conduit à nous pencher sur la recherche d'un moyen de combattre l'intoxication. Deux faits ont guidé nos pas :

1) Le toxique agit sur le coeur en provoquant un affaiblissement graduel des amplitudes des contractions, de même qu'en altérant profondément le rythme cardiaque (28 ; 32).

2) Lorsque l'on jette un coup d'oeil sur la DL₅₀ de ce poison (28 ; 32), on constate que plus les animaux ont un rythme cardiaque rapide, plus la DL 50 est élevée. Cela nous l'interprétons par le fait que, plus les animaux sont sympathicotoniques, plus ils résistent à l'intoxication, plus ils sont vagotoniques, plus fragiles, ils sont au poison.

Notre choix s'est porté tout simplement sur le tonicardiaque naturel qu'est l'adrenaline.

Dans la plupart des intoxications réalisées avec le MFA, l'adrenaline a été parallèlement essayée. Nous avons adopté comme principe, soit de faire agir l'adrénaline consécutivement à l'action du MFA, soit de les faire agir simultanément. Ignorant les propriétés thérapeutiques de l'adrenaline, la méthode consiste à la recherche d'abord d'un effet thérapeutique de cette substance en combinant l'adjonction pure et simple de l'adrenaline sans laver le MFA, et l'adjonction de l'adrenaline après lavage du MFA. Puis au cours des expériences, nous avons choisi d'adjoindre désormais l'adrenaline sans laver le MFA. L'efficacité de l'adrenaline a également été recherchée en fonction de la rapidité de l'intervention. Les essais thérapeutiques sont réalisés aussi bien avec le MFA incubé qu'avec le MFA non incubé.

CHAPITRE I - RECHERCHE D'UN EFFET THERAPEUTIQUE DE L'ADRENALINE CONTRE LE MFA (LOT - A)

Nous avons fait l'essai sur des O.I. du lot A. Ces O.I. sont préparées et montées successivement dans la cuve à O.I. et laissées sous l'action du MFA jusqu'à arrêt, ou jusqu'à ce que les amplitudes s'affaiblissent ; dès lors l'adrenaline a été introduite. Mais auparavant, ce produit a été testé seul sur un coeur témoin.

I - 1 - ACTION TEMOIN DE L'ADRENALINE

Elle provoque sur les O.I. une augmentation des amplitudes de contraction dans les instants qui suivent son adjonction ; mais ces amplitudes baissent rapidement à un niveau inférieur. On observe également sur les fréquences une hausse qui persiste plus longtemps après (graphe 9 ; A_{VII}). Ce sont des actions inotropes et chronotropes positives bien connues de l'adrenaline aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

I - 2 - ACTION DE L'ADRENALINE SUR LE MFA

Au cours d'une première série d'essais, l'action de l'adrenaline est testée de plusieurs façons sur les O.I. ; d'une part on introduit l'adrenaline sans avoir lavé le MFA, d'autre part on l'introduit après avoir lavé. Dans certains cas, les 2 méthodes d'adjonction ont été combinées. Nous avons utilisé 6 O.I.

I - 2.1. - Coeur A_I et coeur A_{II}

Il est rappelé qu'outre le fait que des O.I. témoins ont été décrites dans la 2^e partie de ce travail, toutes les O.I. ont été soumises à des conditions physiologiques normales dans le Ringer, afin d'enregistrer des battements témoins.

Pour les coeurs A_I et A_{II} les O.I. entretenaient des battements normaux et stables dans le Ringer nutritif (0,8 cm d'amplitudes et 210 batt./mn (graphe 2, A_{II}).

* Elimination du MFA en remplaçant le liquide par du Ringer pur.

Dans une évolution normale, la régression des battements est progressive et dure 8h (temps d'observation) (groupe 1).

Avec l'adjonction consécutive de 3 doses respectives de MFA (0,5 ml de MFA 10^{-7} g ; 0,5 ml de MFA 10^{-6} g ; 0,5 ml de MFA 10^{-5} g) soit des dilutions dans la cuve de 10^{-9} ; 10^{-8} ; 10^{-7} g, on aboutit à l'arrêt cardiaque 3h50mn après la première dose (groupe 2, A_{II}).

4 mn après cet arrêt, une adjonction de 0,5 ml d'adrénaline 10^{-3} g fut effectuée sans lavage du MFA, soit une dilution de 10^{-5} d'adrénaline dans la cuve ; ceci suffit à relancer immédiatement les battements des O.I. (groupe 7, A_{II}). Les amplitudes des battements sont restées néanmoins faibles (0,3 cm) mais constantes et uniformes ; les fréquences sont élevées et régulières.

Au bout de 6 mn, nous avons lavé volontairement ce qui s'est soldé par l'arrêt immédiat des battements (groupe 7, A_{II}).

10 mn après ce lavage, 0,1 ml d'adrénaline 10^{-5} g introduit dans la cuve (soit une dilution de $\frac{10^{-7}}{5}$ g relance immédiatement les battements avec stabilisation des amplitudes à 0,5 cm et élévation des fréquences (groupe 7, A_{II}).

Nous avons essayé 2 fois cette opération et avons constaté qu'il y a reprise des battements chaque fois qu'on ajoute l'adrénaline.

Dans le cas du coeur A_I, on constate qu'entre l'adjonction et la reprise des battements, il y a un temps de latence de 10 à 15 mn.

Au total, toutes les doses d'adrénaline sur les coeur A_I et A_{II} ont toutes entraîné la reprise des battements. Les lavages renouvellement du liquide de Ringer sont volontairement effectués 6 mn après chaque reprise. Le lavage après relancement des O.I. entraîne souvent leur arrêt (groupe 7, A_{II}). L'adjonction de chaque nouvelle dose d'adrénaline relève les amplitudes à un niveau supérieur, soit 0,3 cm pour la 1^{ère} dose, 0,5 cm pour la 2[°] dose et 0,6 cm pour la 3[°] dose d'adrénaline (tableau 3, A_{II}).

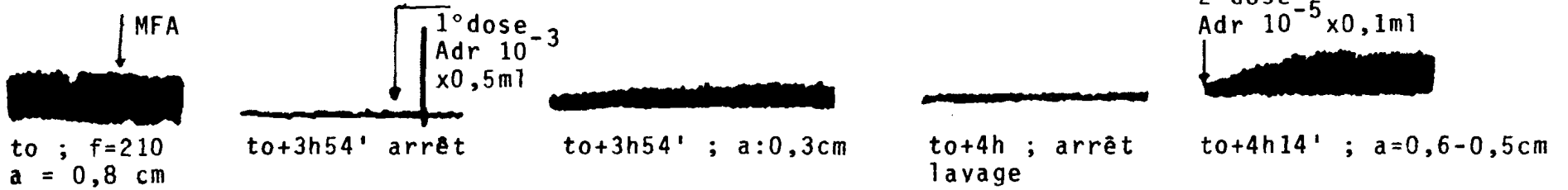
I - 2.2. - Coeur A_{III}

Plusieurs doses variables d'adrénaline sont administrées ; la variation des doses s'explique parce que nous sommes à la recherche d'une dose adéquate d'adrénaline. Contrairement à la fois précédente,

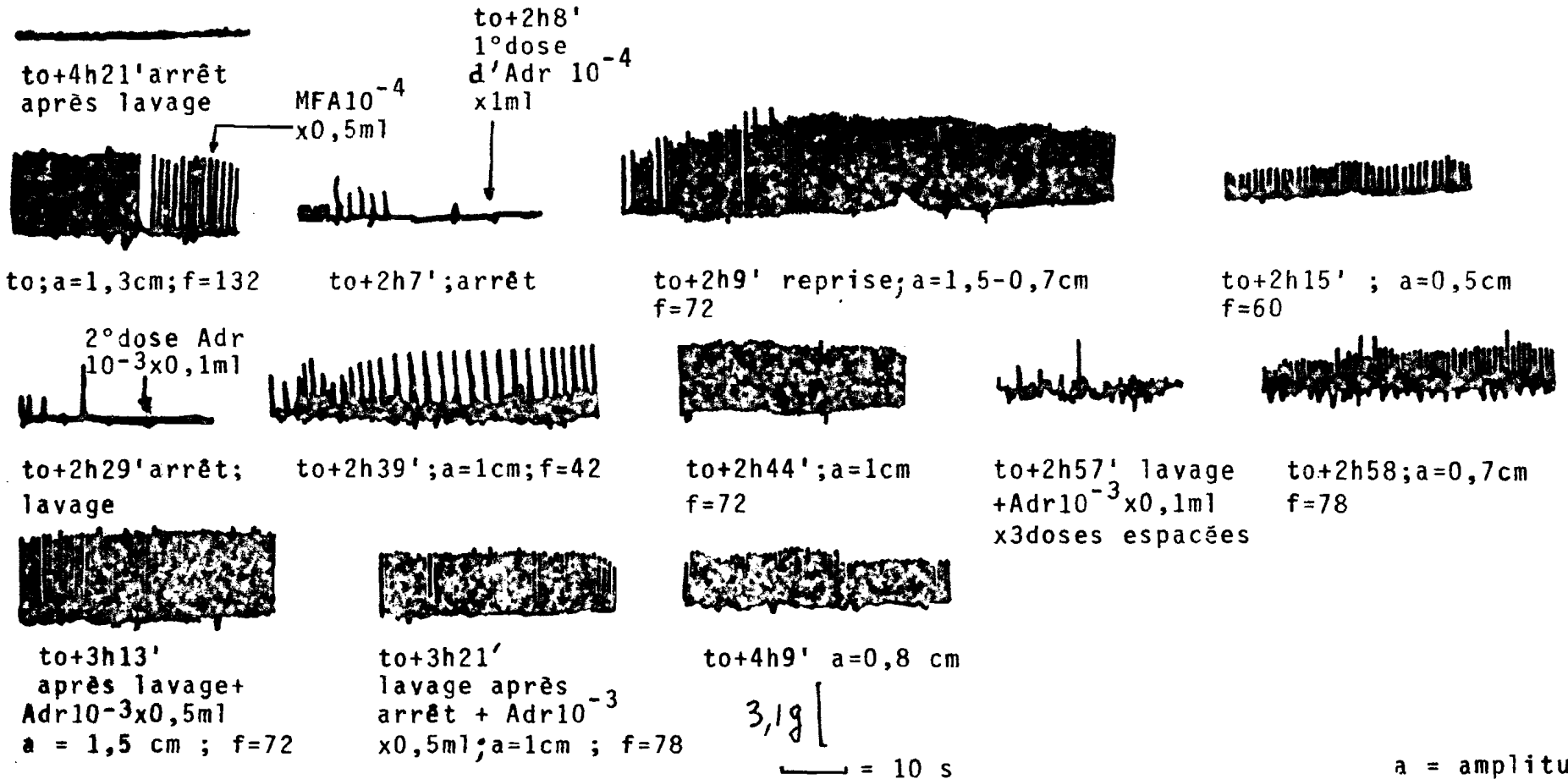
GRAPHIQUE 7

ACTION DE L'ADRENALINE SUR LE MFA NON INCUBE

CoeurA_{II}



CoeurA_{III}



a = amplitude
f = fréquence

Action consécutive du MFA et de l'Adr	Effets sur les battements des OI	Temps de latence avt. reprise	Durée des reprise	Effets sur les amplitudes	Effets sur les fréquences
Activités témoins des OI	battements réguliers			amplitudes stables : 0,5 cm	fréquences stables : 210 batt./min
Action consécutive des dilutions : 10^{-9} ; 10^{-8} ; 10^{-7} de MFA intercalées par des lavages	- ↑ ^a anormale des amplitudes - dégradation des batt.+ES	- arrêt (4 min) - pas de reprise		- ↑ ^a des amplitudes - ↓ ^a des amplitudes - amplitudes nulles	- ↓ ^a des fréquences ; ES - annulation des fréquences
Action de l'Adr 10^{-5} (0,5 ml) sans lavage	reprise des battements	reprise immédiate	6 min	- ↑ ^a des amplitudes - amplitudes stables (0,3 cm)	- ↑ ^a des fréquences
Lavage	annulation des battements	- pas de reprise - arrêt 10min		- Chute des amplitudes (=nulle)	- Chute des fréquences (=nulle)
Action de l'Adr 10^{-5} (0,5 ml) 10 min après lavage	reprise des battements	reprise immédiate	arrêt volontaire	- ↑ ^a des amplitudes - amplitudes stables 0,5 cm	- ↑ ^a des fréquences (très élevées)
Lavage	arrêt	pas de reprise		- amplitude = 0	- fréquence = 0
Adr 10^{-5} 0,1 ml	reprise des battements	reprise immédiate	arrêt volontaire	- ↑ ^a des amplitudes (0,6 cm)	- ↑ ^a des fréquences

TABEAU 3 : Action du MFA et de l'Adrenaline sur le Coeur A II

on laisse les oreillettes battre jusqu'à l'arrêt des reprises après chaque dose d'adrenaline.

Avant l'action de toute drogue, les paramètres initiaux stables sont de 1,3 cm pour les amplitudes et de 132 batt./mn pour les fréquences (grphe 7, A_{III}). Avec l'adjonction d'une dose unique de 0,5 ml de MFA 10^{-4} g (soit une dilution dans la cuve de 10^{-6} g), l'arrêt des oreillettes intervient après 2h 7 mn (grphe 7 ; A_{III}).

Sitôt après l'arrêt, de plus fortes doses d'adrenaline sont testées :

1°) La dose de 1 ml d'adrenaline 10^{-4} g (dilution dans la cuve 10^{-5} g) utilisée sans lavage du MFA entraîne une forte reprise des battements, avec des amplitudes de 1,5 cm, supérieures aux amplitudes témoins (grphe 7, A_{III}) et des fréquences de 102 batt./mn. Après quelques E.S. et une arythmie brèves, amplitudes et fréquences se stabilisent (grphe 7, A_{III}), mais les fréquences ont chuté à un niveau inférieur (60 batt./mn). Au bout de 21 mn les oreillettes s'arrêtent d'elles-mêmes. 9 mn se sont écoulées après cet arrêt, mais les O.I. demeurent toujours immobiles, même après lavage.

2°) Dès lors, une 2° dose identique d'adrenaline introduite provoque l'élévation des amplitudes à 1 cm, et instaure un rythme de fréquence légèrement supérieur (72 batt./mn) ; tous ces paramètres sont stables. Cette fois la durée de la reprise est 18 mn, puis le "coeur" s'arrête (grphe 7, A_{III}):

3°) Après ces 2 premières doses, 3 doses identiques aux précédentes et régulièrement espacées s'avèrent nécessaires pour la remontée et le maintien des amplitudes à un niveau de 0,5 cm pendant 26 mn seulement. Les fréquences sont alors comprises entre 78 à 60 batt./mn.

4°) Après 2 mn, nous avons utilisé 0,5 ml d'adrenaline 10^{-3} g (dilution dans cuve; 10^{-5} g) et obtenu 14 mn de reprise, et avec pour amplitudes 1 cm, et 78 batt./mn. Par la suite les O.I. s'immobilisent (cf. grphe 7, A_{III}).

Action consécutive du MFA et de l'Adr	Effets sur les battements du OI	Temps de latence avt. reprise	Durée des reprises	Effets sur les amplitudes	Effets sur les fréquences
Activités témoins des OI	battements réguliers			- amplitudes stables ; 1,3 cm	- fréquences stables ; 132 batt./min
Action de la dilution 10^{-6} de MFA	- dégradation des batt. - arrêt précoce	+ Pas de reprise - arrêt 2 min		- \uparrow des amplitudes - amplitudes = 0	- \uparrow des fréquences + qqes ES - fréquences = 0
1° Action d'Adr 10^{-4} (1 ml) sans lavage	reprise	reprise immédiate	21 min	- \uparrow des amplitudes 1,5 cm - \uparrow des amplitudes 0,5 cm - annulation des amplitudes	- \uparrow des fréquences (=102 batt./min) - \downarrow " " 60 batt./min - \downarrow " " (=0 batt./min)
2° Lavage après 9 min d'arrêt + 1 ml d'Adr 10^{-4}	reprise	reprise immédiate	18 min	- \uparrow des amplitudes - amplitudes stables 1,5cm - annulation des amplitudes (=0)	- \uparrow des fréquences - fréquences stables (72 batt./min) - \uparrow des fréquences ; E.S
3° 3 doses d'Adr 10^{-4} (1 ml) régulièrement espacées	reprise	reprise immédiate	26 min	- \uparrow des amplitudes - amplitudes variables $\geq 0,5$ cm - annulation	- \uparrow des fréquences = 78 batt./min) - \downarrow des fréquences 60 batt./min - E.S
4° Dose d'Adr 10^{-3} (0,5 ml) après lavage	reprise	reprise 2 min après	14 min	- \uparrow progressive des amplitudes à 1 cm - \downarrow progressive et arrêt	- \uparrow des fréquences (78 batt./min) - Puis \downarrow brutale
Lavage après arrêt	reprise	reprise immédiate	5 min	- \uparrow des amplitudes - amplitudes + stables	- \uparrow des fréquences (78 batt./min) - E.S
5° Adjonction immédiate d'Adr 10^{-3} (0,5 ml)	reprise	reprise immédiate	58 min	- \uparrow des amplitudes 1,3 cm - stabilisation à 1 cm - \uparrow progressive	- Fréquences 78 batt./min) - stabilisation - absence d'ES

TABLEAU 4 : Action du MFA et de l'Adr sur le Coeur A III

5°) Après lavage le "coeur" reprend pendant 5 mn et s'arrête. Suite à l'adjonction d'une dose identique à la précédente. Ses battements furent relancés pendant 58 mn (temps d'observation) ; les amplitudes mesurent 1 cm et les fréquences 78 batt./mn. Leur régression fut progressive au cours du temps (tableau 4, A_{III}).

En résumé, les différentes doses d'adrenaline employées contribuent à la reprise des battements après arrêt. Les amplitudes se maintiennent à un niveau supérieur ou égal à celui des enregistrements témoins, mais les fréquences sont généralement plus basses. La reprise sous l'effet de chaque dose d'adrenaline dure pendant un temps compris entre 14 et 26 mn. En l'avant, plusieurs fois on peut relancer longtemps (58 mn) les battements au bout de maints essais. Mais la reprise n'a pas toujours été satisfaisante pour toutes les C.I. telles que le coeur A_{IV}.

I - 2.3. - Coeur A_{IV}

La dilution de MFA réalisée dans la cuve est de 10^{-4} et les différents paramètres d'enregistrement étaient respectivement 90 batt./mn pour les fréquences et 0,6 cm pour les amplitudes (graphe 8, A_{IV}).

Les conséquences de cette dose de MFA est la dégradation des battements et ceci conduit à l'arrêt au bout de 3h 17 mn (graphe 8, A_{IV}).

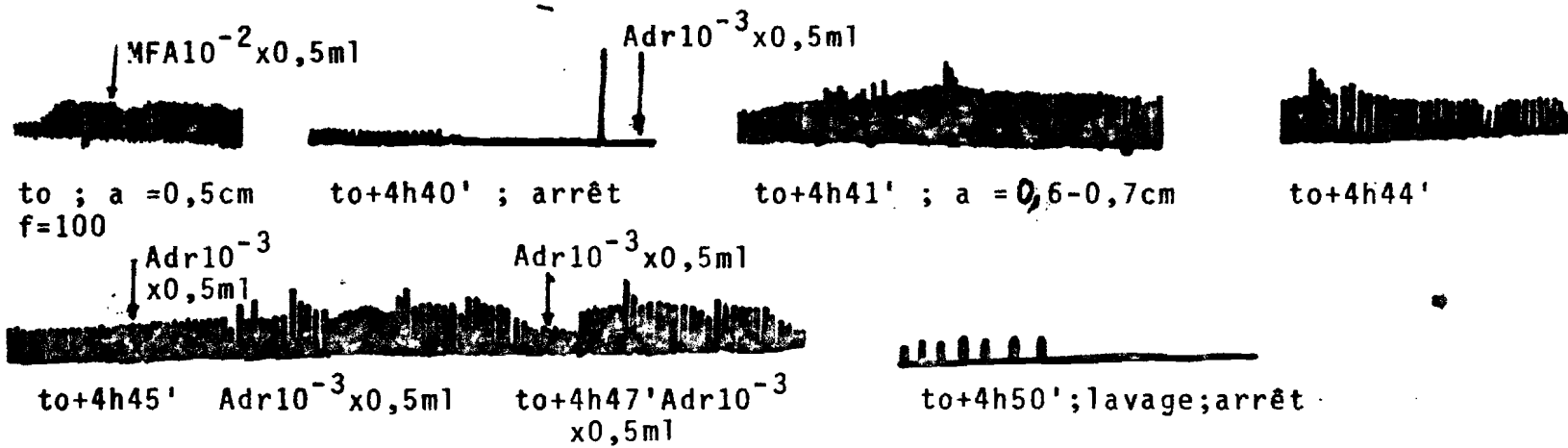
L'essai avec l'adrenaline a presque échoué ; la reprise des battements n'a duré que 8 mn, malgré 3 doses de 0,5 ml d'adrenaline 10^{-3} g chacune. Ces doses étaient administrées toutes dans les 5 premières minutes par intervalles réguliers afin d'éviter une trêve de la reprise des battements (tableau 5, A_{IV}).

Au vue de ces premiers essais, on perçoit sans équivoque que l'adrenaline entraîne le relancement des battements des C.I., interrompus par l'action du MFA. Les différents paramètres d'enregistrement sont uniformisés, les amplitudes sont situées au voisinage des amplitudes témoins, mais les fréquences sont basses. La reprise des battements n'est pas toujours immédiate, elle peut se faire avec un temps de latence de 10 à 15 mn (cf. graphe A_{IP}).

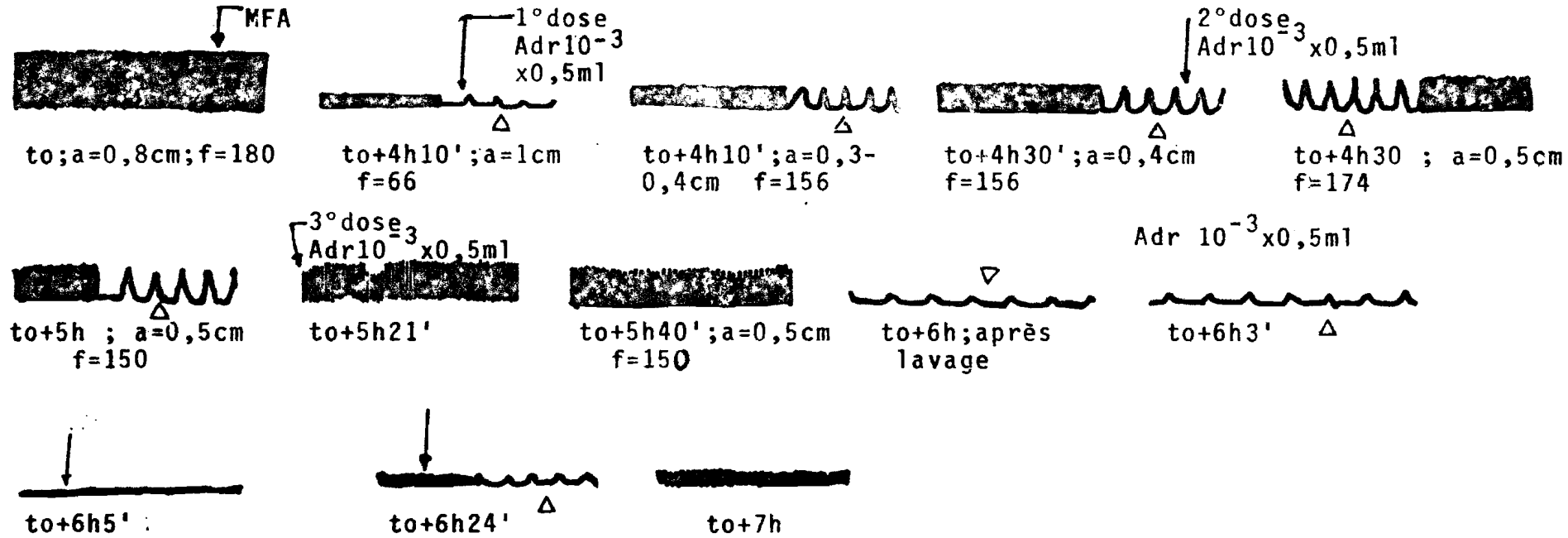
GRAPHIQUE 8

ACTION DE L'ADRENALINE SUR LE MFA NON INCUBE

Coeur_{IV}



Coeur A_V



3, 1g | Δ: — = 10 s sauf mention spéciale
— = 1s

a = amplitude
f = fréquence

Action consécutive du MFA et de l'Adr	Effet sur les battements des OI	Temps de latence avt. reprise des batt.	Durée des reprises	Effets sur les amplitudes	Effets sur les fréquences
Activités témoins des OI	battements réguliers			- amplitudes témoins (0,5cm) - amplitudes stables	- fréquences 100 batt./mm
Action du MFA 10^{-2} (0,5 ml) (dilution 10^{-4})	Dégradation des battements jusqu'à arrêt	- Pas de reprise (arrêt définitif)		- \uparrow° des amplitudes à 1,2cm - \downarrow° des amplitudes à 0,7cm - \uparrow° des amplitudes à 1,1cm - annulation des amplitudes	- \uparrow° des fréquences à 168 batt./min - \downarrow° des fréquences - E.S - Annulation des fréquences
1° Action de l'Adr 10^{-3} 0,5 ml x 3 doses peu espacées	reprise des battements ; puis arrêt		8 min	- \uparrow° des amplitudes - amplitudes variables - tendance à la baisse	- \uparrow° des fréquences - arythmie - E.S
Lavage immédiat après la dernière dose d'Adr	Arrêt des battements	Pas de reprise		- baisse des amplitudes - annulation des amplitudes	- \downarrow° des fréquences - annulation des fréquences
2° Adrenaline 10^{-3} (0,5 ml)	Pas de reprise	Pas de reprise		- amplitudes = 0	- fréquences = 0

TABLEAU 5 : Action du MFA et de l'Adr. sur le coeur AIY

Malgré ces résultats déjà obtenus, la réflexion suivante semble nécessaire ; pour-que l'adrenaline soit vraiment efficace, il faut qu'elle entraîne non seulement la reprise des battements, sans lavage, mais aussi cette reprise doit être durable.

Comme l'a dit aussi Vickery et Vickery (41), les principes actifs utilisés dans la recherche d'un antidote de l'empoisonnement par le MFA ont été déterminés par une connaissance du site et du mécanisme de l'effet toxique. L'antidote doit par conséquent combattre le toxique au niveau de son mécanisme d'action. Ainsi nous pensons que lorsque le MFA est lavé l'adrenaline ne joue plus intégralement le rôle présumé de l'antidote ; il reanimerait tout simplement les O.I., mais il n'est pas évident qu'il combatte le MFA.

Dans l'intoxication *in vitro*, le lavage est une méthode artificielle pour soustraire les O.I. à l'action du MFA. Chez l'animal vivant, cela n'est pas possible. Nous travaillerons donc en nous rapprochant des conditions chez l'animal. Cependant il faudrait remarquer que le lavage ne suffit pas à soustraire totalement les O.I. de l'action du MFA.

Toutefois nous avons préparé 2 autres "coeurs" sur lesquels l'adrenaline est instantanément ajoutée sur le MFA.

I - 3 - ACTION DE L'ADRENALINE SUR LE MFA : ADJONCTION SANS LAVAGE

Dans ce chapitre, le MFA n'est plus lavé avant de faire agir l'adrenaline. Outre cela, nous n'avons pas attendu l'arrêt des O.I. avant d'intervenir dans le but de prévoir les défaillances des O.I. Voici donc les influences de l'adrenaline sur l'action du MFA.

I - 3.1. - Coeur A_V

Au niveau des battements témoins règne une uniformité parfaite des paramètres ; on a respectivement 0,8 cm pour les amplitudes, et 180 batt./mn pour les fréquences (graphe 8, A_V).

Nous avons ajouté 0,5 ml de MFA $10^{-3}g$, ceci fait une dilution de $10^{-5}g$ dans la cuve. Après ceci, les battements qui étaient normaux se dégradent rapidement et n'atteignent plus que 0,1 cm d'amplitude et 114 batt./mn au bout de 4h 10' de temps.

L'adrenaline a été rajoutée au MFA dans la cuve avant le terme de l'arrêt cardiaque, mais les amplitudes étaient déjà très petites (0,1 cm). La dose rajoutée de 0,5 ml d'adrenaline $10^{-3}g$ est diluée à $10^{-5}g$ dans la cuve. En moins d'1 mn après cette addition, les amplitudes montent à 0,3 cm puis redescendent au niveau initial (graphe 8, A_V). Les fréquences croissent énormément jusqu'à 156 batt./mn. Les amplitudes subissent une 2° hausse à 0,4 cm (graphe 8, A_V). Les paramètres se stabilisent. Le coeur bat ainsi pendant 21 mn.

Nous avons fixé comme objectif de maintenir aussi longtemps que possible la stabilité des battements. Alors dès les 21 mn passées, une nouvelle dose semblable à la première fut introduite. Cette dose rehaussa le niveau des amplitudes à 0,5 cm et celui des fréquences à 174 batt./mn (graphe 8, A_V) et on obtient une stabilisation d'une durée de 50 mn pendant laquelle on ne note aucune variation notable (tableau 6, A_V et graphe 8, A_V) ; toutefois on note une légère baisse des fréquences au cours du temps, les amplitudes restant identiques.

Avant qu'une variation importante n'intervient, une 3° dose d'adrenaline identique aux précédentes fût conduite. Les amplitudes augmentèrent (0,6 cm), les fréquences qui avaient baissé remontèrent à 150 batt./mn. Mais rapidement ces amplitudes se stabilisèrent à 0,5 cm et les fréquences baissèrent à 125 batt./mn (tableau 6, A_V). L'action de cette dernière dose d'adrenaline dura 39 mn (temps d'observation).

Au total, de ces trois (3) doses administrées dans la cuve sans lavage préalable du MFA, l'adrenaline a réussi à contrecarrer l'action du MFA pendant 110 mn (temps d'observation). Les battements des oreillettes ont été stabilisés et relativement rehaussés.

Remarque : L'essai après lavage à la 6° heure arrive à restaurer les battements des O.I. jusqu'à 7h après l'action du MFA (temps d'observation) (graphe 8, A_V et tableau 6, A_V) ; ceci est voisin de

Action consécutive du MFA et de l'Adr	Etat des batt. avt. l'action des drogues	Durées	Etat des batt. après l'action des drogues	Etats des amplitudes	Etats des fréquences
Activité témoin des 0.1	battements normaux	10 min		- amplitudes stables - dimensions 0,8 cm	- fréquences stables - fréquences élevées: 180 batt./min
Action de MFA 10^{-3} 0,5 ml (dilution 10^{-5})	battements stables normaux	4h 13	battements dégradés	- ↑ des amplitudes (1,1 cm) - ↓ des amplitudes (0,1 cm)	- ↓ progressive des fréquences à 174 et 66 batt./min
1 ^a Action de l'Adr 10^{-3} (0,5 ml) (dilution 10^{-5})	battements dégradés	21 min	Amélioration des battements	- ↑ des amplitudes à 0,3 cm, puis ↓ à 0,1 cm - ↑ à nouveau (0,4 cm)	- ↑ des fréquences (156 batt./min)
2 ^a Ajout d'Adr 10^{-3} (0,5 ml)	Maintien des battements	50 min	Amélioration des battements	- Maintien des amplitudes (0,5 cm)	- ↑ des fréquences 174 batt./min - fréquences stables
3 ^a Adr 10^{-3} (0,5 ml)	Maintien + des battements	39 min	Légère amélioration des battements	- Amélioration des amplitudes (0,6 cm à 0,5 cm)	- légère ↑ des fréquences (150 batt./min) - ES ; ↓ des frqces à 125 batt./min
4 ^a Lavage	Maintien des battements	3 min	Arrêt des battements	- ↓ des amplitudes - amplitudes = 0	- ↓ des fréquences jusqu'à 0 batt./min
5 ^a Ajout d'Adr 10^{-3} (0,5 ml)	Battements = nulles	2 min	Idem	Idem	Idem
6 ^a Ajout d'Adr 10^{-3} (0,5 ml)	Idem	7 min	Idem	Idem	Idem
7 ^a Ajout d'Adr 10^{-3} (0,5 ml)	nulle	45 min	reprise faible	↑ faible	↑ faible

TABLEAU 6 : Action du MFA et de l'Adr sur le Coeur A V

la durée de battements des O.I. témoins.

L'uniformisation des paramètres observés avec le coeur A_V se retrouve mais moins nettement dans le cas du coeur A_{VI} .

II - 3.2. - Coeur A_{VI}

Là aussi, l'adrenaline se montre antagoniste pour le MFA. Les enregistrements témoins au départ stables, avaient pour amplitudes 1 cm de dimension et pour fréquences 150 batt./mn (graphe 9, A_{VI}).

Nous avons pris soins d'intervenir avec l'adrenaline lorsque l'action du MFA avait affaibli les amplitudes (0,2 cm) (graphe 9, A_{VI}), et lorsque les fréquences n'étaient plus que 72 batt./mn. Le MFA était de dilution 10^{-4} g dans la cuve (soit une dose de 0,5 ml de MFA 10^{-2} g) et les O.I. avaient subi cette dose pendant 4h23 mn de temps.

L'introduction de l'adrenaline 10^{-3} g à la dose de 0,5 ml (dilution 10^{-5} g). Après les 4h23 mn qu'a duré l'action de la toxine est répétée 3 fois de suite :

1°) Dès l'adjonction de la première dose, on constate une amélioration des amplitudes à 0,3 cm (graphe 9, A_{VI}) et des fréquences (95 batt./mn).

2°) Comme les amplitudes sont demeurées faibles, l'adjonction des deux autres doses s'avéra nécessaire dans le but d'augmenter ce paramètre :

- la 2° dose fut alors introduite 4 mn après la première ;
- la 3° dose fut introduite 5 mn après cette dernière.

Après la 2° dose, les fréquences augmentèrent d'abord à 114 batt./mn, et décreurent par la suite, la 3° dose les remonta à 108 batt./mn, mais les amplitudes demeurèrent inchangées (0,3 cm) après la 1ère dose (tableau 7, A_{VI} , et graphe 9, A_{VI}). Les 3 doses ont instauré pendant 30 mn des amplitudes stables mais des fréquences moins stables. Ces paramètres sont inférieurs aux amplitudes et aux fréquences témoins.

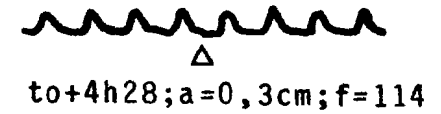
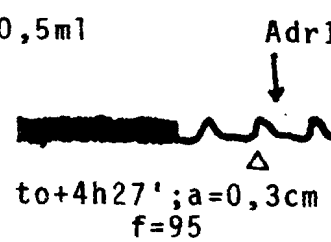
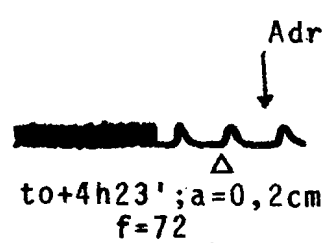
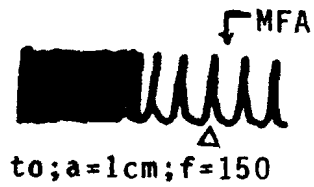
Action consécutive du MFA et de l'Adr	Etats des batt. avt. l'action des drogues	Durées	Etats des batt. après l'action des drogues	Etats des amplitudes	Etat des fréquences
Activités témoins des OI	- battements normaux stables	18 min		- amplitudes stables - dimensions 1 cm	- fréquences stables - 150 batt./min
Action de MFA 10^{-2} (0,5 ml) (dilution 10^{-4})	- battements normaux et stables	4h 23'	- battements variables en amplitudes et en fréquences	- 1 ^{re} des amplitudes 0,8 cm - 2 ^{de} des amplitudes 1,2 cm - 3 ^{de} des amplitudes 0,2 cm	- 1 ^{re} progressive des fréquences jusqu'à 72 batt./min - E.S
1 ^{re} Action de l'Adr 10^{-3} (0,5 ml) (dilution 10^{-5})	battements dégradés	4 min	battements constants	- 1 ^{re} amplitudes à 0,3 cm - amplitudes stables	- 1 ^{re} des fréquences à 95 batt./min - fréquences stabilisées
2 ^{de} Action de l'Adr 10^{-3} (0,5 ml)	- Maintien du niveau des battements	5 min	- Amélioration des battements en fréquences	- Amplitudes Idem	- amélioration des fréquences - 114 batt./min
3 ^{de} Action de l'Adr 10^{-3} x 0,5 ml	Maintien du niveau des battements	30 min	Maintien + du niveau des battements	- Amplitudes 0,3 cm (+ stables)	- Fréquences stables (108 batt./min)

TABEAU 7 : Action du MFA et de l'Adr sur le Coeur A VI

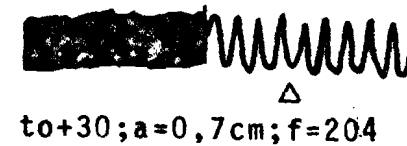
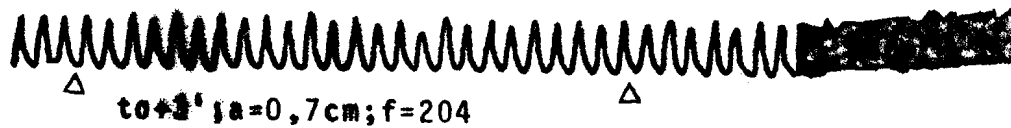
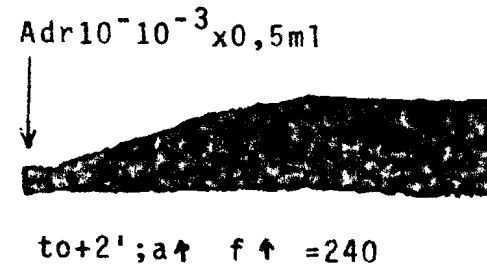
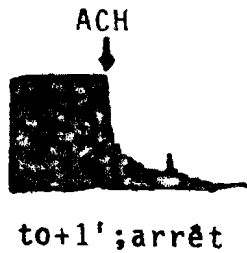
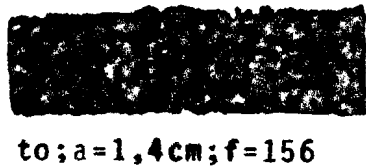
GRAPHIQUE 9

ACTION DE L'ADRENALINE SUR LE MFA NON INCUBE

A_{VI}



A_{VII}



3,4g [— = 10s sauf mention spécial Δ a = amplitude
Δ: — = 1s f = fréquence

En résumé, l'observation des expériences montre que lorsqu'il s'agit de relancer les O.I., l'action de l'adrenaline est positive. Elle permet de supprimer le cours des dégradations qui conduit à l'arrêt des O.I. et de maintenir ou d'améliorer les battements.

La stabilisation des paramètres est un fait constant. Elle n'est pas nécessairement liée à la baisse des amplitudes ; pour preuve, le MFA entraîne une augmentation du niveau des amplitudes et parfois des fréquences, mais par la même occasion, il destabilise (graphe 3 ; A_{IV}) les battements, contrairement à l'adrenaline.

L'action est efficace lorsqu'on l'utilise sous forme de dose fractionnée par intervalles de 20,30 à 40 mn selon le cas. Cette action est plus intéressante si l'adrenaline est employée plutôt avant l'arrêt du "coeur". Cependant il existe des cas où cette efficacité est moindre.

A la lumière de ces expériences, les facteurs sur lesquels il faut jouer pour améliorer l'action antagonique de l'adrenaline vis-à-vis du MFA sont : l'adjonction très précoce de la drogue avant que l'action toxique du MFA ne fatigue le "coeur", et la fragmentation judicieuse de doses cumulatives.

Nous prendrons en compte ces facteurs dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II - ACTION DE L'ADRENALINE SUR LE MFA PREALABREMENT INCUBE

Comme nous l'avons décrit auparavant, les symptômes de l'intoxication par le MFA sont plus brutaux lorsque cette substance est au préalable incubée. Aussi dans un essai de traitement, avons-nous fait appel à ce procédé d'incubation. Le délai de l'intoxication est variable.

En outre, l'intoxication par le MFA est un phénomène qui varie dans le temps, même dans le cas de l'incubation. Il se pose donc dans ces conditions le problème de l'efficacité d'un traitement aussi bien *in vitro* qu' *in vivo*, si nous nous référons à la littérature (41). Le délai qui s'écoule en général avant que la mort de l'animal par insuffisance cardiaque intervienne, ou que les O.I. cessent de battre est de 1h environ chez le chien (32).

Faut-il agir précocement ?

Faut-il agir tardivement ?

Le délai qui sépare l'intoxication et la mort de l'animal nous permet de juger si l'intervention est précoce ou tardive.

II - 1 - ADJONCTION TARDIVE DE L'ADRENALINE

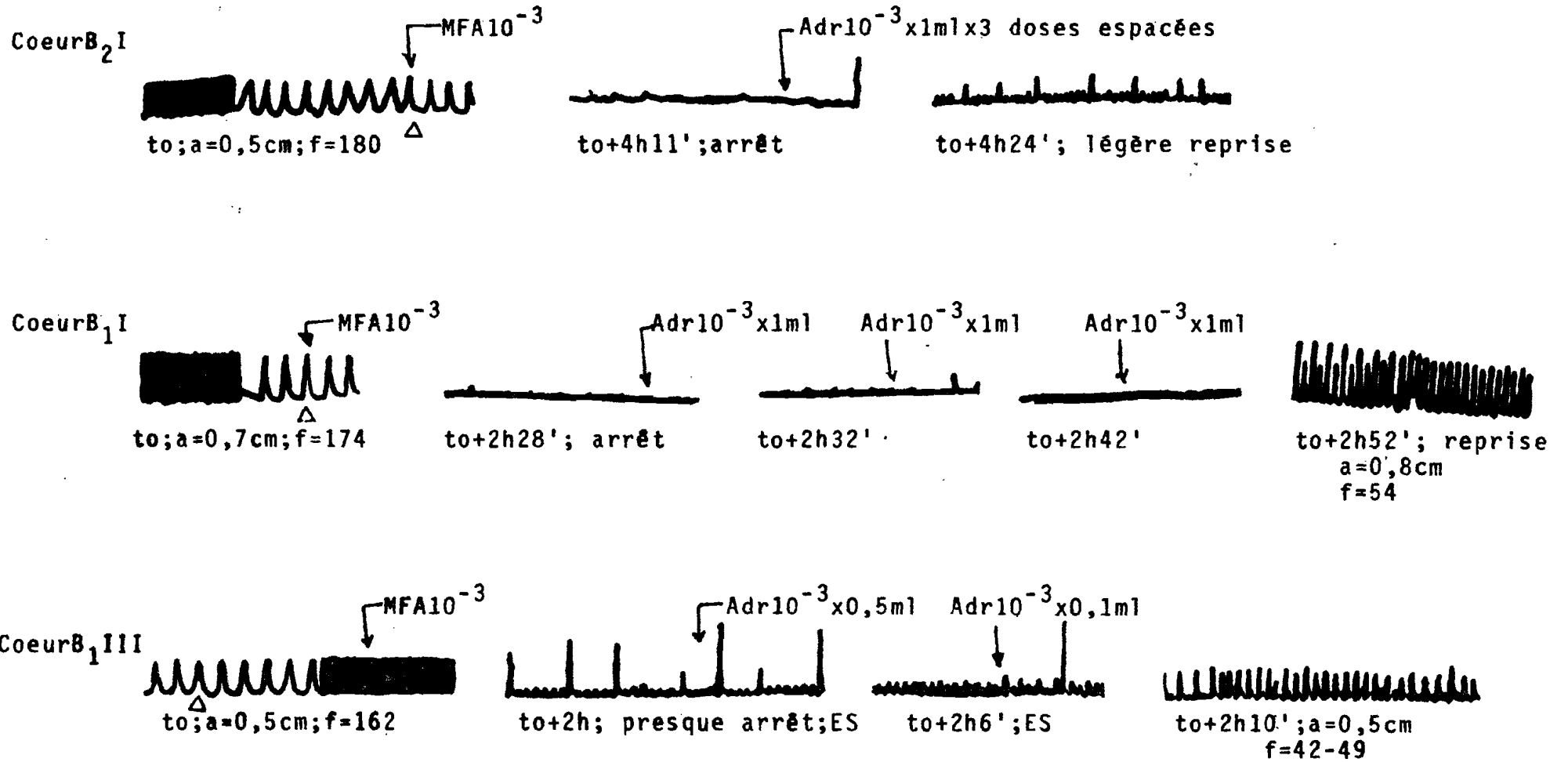
Nous considérons comme tardive toute adjonction réalisée après les manifestations des symptômes de l'intoxication, le plus souvent plus d'1 heure après que les O.I. aient subi l'action du poison. Outre la notion de l'intervention tardive nous avons employé des doses fortes et des doses moins fortes d'adrenaline dans le but de cerner l'effet que ces doses pourraient produire avec le MFA incubé. La dilution de MFA qui est de 10^{-3} g dans la cuve de 50 ml est identique pour toutes les O.I. 4 O.I. ont été utilisées.

II - 1.1. - Coeur B₂I

Avant l'essai des drogues des enregistrements témoins sur ce coeur, montrent que les différents paramètres des battements sont normaux (0,5 cm d'amplitude et 180 batt./mn de fréquences) (graphie 10 ; B₂I).

GRAPHIQUE 10

ADJONCTION TARDIVE DE L'ADRENALINE SUR LE MFA INCUBE



3,1g | — = 10 s sauf mention spéciale Δ a = amplitude
Δ: — = 1s f = fréquence

Éléments du lot B	Battements témoins	Dilution de MFA	symptômes et durée de l'intoxication	Doses d'Adrenaline	Moments d'adjonction de l'Adrenaline	Effets positifs de l'Adrenaline
Coeur B ₂	- normaux - ampl. 0,5 cm - fréquences : 180 batt./min	MFA 10 ⁻³ (50 ml)	- 1 ^o des ampl.; ampl., très variables - 1/2 des frqces; ES très nombreuses; salves d'ES; ES massées; grdes; biphasiques - annulation des ampl. - durée 4h 11 min	Adr 10 ⁻³ x 3 doses espacées de 1 min et 3 min	4h 11 min après l'introduction du MFA 10 ⁻³	- production de quelques encoches au niveau des amplitudes - fréquences → 66 batt./min (faible)
Coeur Bo-o	- normaux - ampl. = 0,4 cm - fréquences : 144 batt./min	MFA 10 ⁻³ (50 ml)	- 1/2 des fréquences - 1 ^o des ampl. (1,4 cm) puis 1/2 jusqu'à 0,5 cm - 1/2 des fréquences jusqu'à 96 batt./min = stables - durée 2h 46 min	1 ^o Adr 10 ⁻³ 0,1 ml	2h 46 min après MFA	1 ^o immédiate des fréquences 120 batt./min à 60 battements/min; ES
				2 ^o Adr 10 ⁻³ 0,1 ml	3h 46 min après MFA	1 ^o légère des amplitudes; fréquences 36-24 batt./min E.S
				3 ^o Adr 10 ⁻³ 0,1 ml x 3 doses espacées	2h 56 min après MFA	1 ^o des amplitudes (0,7-0,8 cm); fréquences 24 batt./min assez réguliers
Coeur B ₁ I	- normaux - ampl. 0,7 cm - fréquences 174 batt./min	MFA 10 ⁻³ (50 ml)	- 1/2 des frqces et 1 ^o brusques des ampl. (très grandes) - ES démesurées; salves d'ES; ES massées → frqces = 42 batt./min - arrêt définitif 2h8' après	1 ^o Adr 10 ⁻³ 1 ml à 2h23 min 2 ^o Adr 10 ⁻³ 1 ml à 2h32 min 3 ^o Adr 10 ⁻³ 1 ml à 2h42 min	De 2h 23 min à 2h 32 min et à 2h 42 min après MFA	- 1 ^o des ampl. (0,8 cm) 19 min après la 1ère dose et 10 min après la dernière → - relancement des batt. malgré la fatigue du "cœur" frqces = 54 batt./min
Coeur B ₁ III	- normaux - ampl. 0,5 cm - frqces 162 batt./min	MFA 10 ⁻³ (50 ml)	- 1/2 des frqces; ES nombreuses - 1 ^o des ampl. (0,9 cm) - nombreuses variations des amplitudes (1 ^o et 1 ^o) - 1/2 des ampl. (= presque nulles) après 2h	1 ^o Adr 10 ⁻³ 0,5 ml à 2h après MFA 2 ^o Adr 10 ⁻³ 0,1 ml à 2h 26 min après MFA	De 2 h à 2h26 min après MFA	- 1 ^o des amplitudes (0,5 cm) 10 min après la 2 ^o dose - fréquences = 42 batt./min

frqces = fréquences
 Adr = adrenaline
 nbreuses = nombreuses
 grdes = grandes
 ampl = amplitudes

TABLEAU 8 : Adjonction tardive de l'Adrenaline lot-B

A partir de ces éléments stables nous avons introduit le MFA incubé jusqu'à ce que les battements des oreillettes s'annulent au bout de 4h 11 mn (grphe 10 ; B₂I).

Les doses d'adrenaline ajoutées dans la cuve pour combattre les effets du MFA sont fortes (1ml d'adrenaline 10⁻³g pour chaque dose) mais dans ce cas l'adrenaline s'est montrée peu efficace. Le relancement du coeur a été insuffisant, et pour maintenir les battements, il a fallu ajouter successivement 3 doses d'adrenaline dans un laps de temps très court (7 mn) (tableau 8, B₂I et grphe 10, B₂I).

II - 1.2. - Coeur Bo-0

Comme le montre le tableau 8, Bo-0, les paramètres des battements normaux sont respectivement 0,4 cm d'amplitudes, et 144 batt./mn de fréquences.

Le MFA avait exercé ses effets toxiques et nous sommes intervenus au moment où les amplitudes qui avaient augmenté sous l'effet du MFA (action classique) se dégradait progressivement. Cette dégradation était plus sensible avec les fréquences qui baissaient de 144 batt./mn à 92 batt./mn au bout de 2h46 mn ; à ce moment les amplitudes étaient de 0,5 cm.

La 1^{ère} dose d'adrenaline (10⁻³g x 0,1 ml soit une dilution de 10⁻⁵g) entraîne d'abord une augmentation des fréquences à 120 batt./mn qui, par la suite chutent à 60 batt./mn. Les amplitudes sont maintenues à 0,5 cm.

Nous avons fait agir une 2^e dose d'adrenaline 1h après la première ; contrairement à l'action classique de l'adrenaline sur les coeurs tensions (grphe 9 , A_{VI}) l'augmentation des amplitudes était faible ; quant aux fréquences, curieusement, elles ont chuté à 36 batt./mn.

La 3^e dose a exercé dans ce cas une légère augmentation des amplitudes et une chute de la fréquence.

II - 1.3. - Coeur B₁I

L'action du MFA était si marquée qu'elle aboutissait à l'arrêt du coeur après 2h 28 mn (tableau 8, B₁I et graphe 10, B₁I).

L'adjonction d'adrenaline en ce moment précis entraîne non seulement la reprise des battements, mais aussi la stabilisation des amplitudes et des fréquences avec suppression des E.S.

Avec 3 doses identiques (1 ml d'adrenaline 10⁻³g, soit une dilution de 10⁻⁴g chacune) espacées de 4 à 5 mn, on revient aux amplitudes témoins (0,8 cm) alors que les fréquences n'atteignent que 54 batt./mn, contre 180 battements témoins/mn (graphe 10, B₁I).

Le temps de latence entre la 1^{ère} dose d'adrenaline et la reprise des battements est de 19 mn (graphe 10, B₁I).

II - 1.4. - Coeur B₁III

Des résultats analogues sont obtenus bien que les doses d'adrenaline aient été réduites, mais l'intervention se situe à 2h après l'action du MFA, soit 28 mn plutôt que dans l'expérience précédente. L'action du MFA avait presque annulé les battements (graphe 10, B₁III).

L'adjonction de 2 doses respectives d'adrenaline (0,5 ml d'adrenaline 10⁻³g et 0,1 ml d'adrenaline 10⁻³g) rehausse les amplitudes au niveau témoin (0,5 cm) (tableau 8, B₁III) ; les fréquences restent basses, de l'ordre de 42 batt./mn contre 162 batt./mn, avec suppression des E.S. Il y a un temps de latence de 10 mn entre l'adjonction de l'adrenaline et son action (graphe 10, B₁III).

Au total, nous constatons qu'en dépit de l'adjonction tardive et de l'action très toxique du MFA incubé, l'adrenaline restaure les O.I. Il relance les battements si les oreillettes sont immobilisées par l'action du MFA ; il les améliore si ceux-ci sont faibles. Les paramètres deviennent plus constants mais il y a une discordance entre les amplitudes et les fréquences, ces dernières étant basses. Les extrasystoles (E.S.) sont supprimées par l'adjonction plus rapide de l'adrenaline. Cela nous a conduit à procéder à l'adjonction précoce dans le but de rechercher à supprimer l'évolution de l'intoxication.

II - 2 - ADJONCTION PRECOCE DE L'ADRENALINE

Après avoir constaté que l'adjonction plus rapide de l'adrenaline avait un effet plus efficace contre l'intoxication *in vitro*, nous avons poussé nos investigations plus en avant en introduisant la notion de l'intervention précoce. On considère comme précoce toute adjonction de l'adrenaline intervenant avant une manifestation très importante des symptômes de l'intoxication, le plus souvent avant 1 heure. C'est ainsi que 4 O.I. ont été testées avec l'adrenaline, les unes après avoir présenté les symptômes de l'intoxication pendant 30 à 40 mn, et les autres dès l'apparition des troubles. Cela a conduit à réduire progressivement le moment à partir duquel débute l'intervention avec l'adrenaline sur les O.I., de 46 à 4 mn.

II - 2.1. - Coeur B₁IV

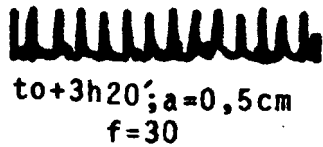
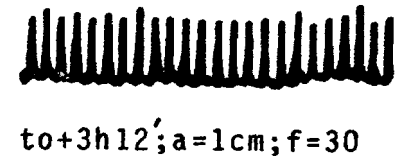
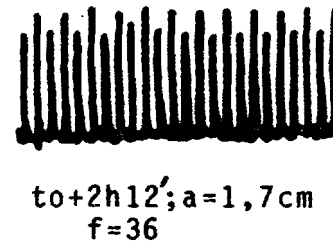
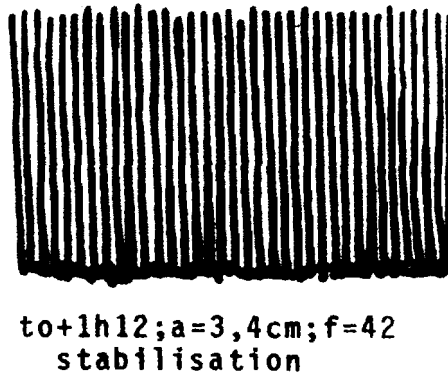
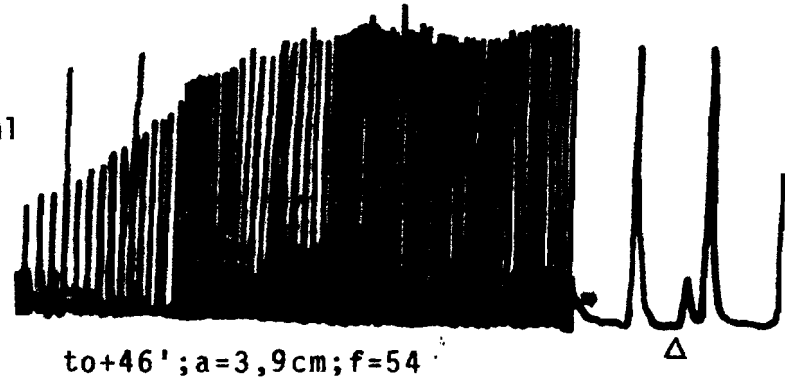
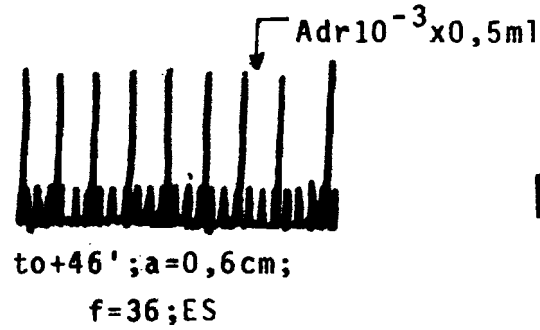
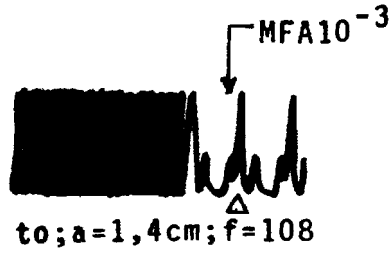
Une seule dose de 0,5 ml d'adrenaline 10^{-3} g (dilution 10^{-5} g) administrée à 46 mn après l'action MFA 10^{-3} g a donné les résultats suivants : les amplitudes de 0,5 cm (amplitudes sous le MFA) sont passées à 3,9 cm supérieures même aux amplitudes témoins qui s'étaient stabilisées à 1,3 cm (tableau, B₁IV et graphe 11, B₁IV) :

Ces amplitudes se maintiennent quelques temps après à 3,4 cm. Les fréquences témoins (108 batt./mn) qui avaient chuté sous l'action du toxique à 36 batt./mn remontent légèrement avec l'adrenaline à 52 batt./mn, puis se stabilisent à 42 batt./mn en même temps que la stabilisation des amplitudes (tableau 9, B₁IV). L'évolution ultérieure se fait plus par diminution progressive des amplitudes que des fréquences. Au bout des 3h20mn qu'a duré l'observation, les amplitudes sont restées à un niveau encore convenable (0,5 cm) (graphe 11, B₁IV). Il faut remarquer que la dose unique d'adrenaline a en outre supprimé totalement les E.S. Signalons que nous avons volontairement mis fin à l'expérience au bout de ces 3h20 mn (graphe 11, B₁IV).

GRAPHIQUE 1

ADJONCTION PRECOCE DE L'ADRENALINE SUR LE MFA INCUBE

Coeur B₁ IV



3,1g |

— = 10 s sauf mention spéciale Δ a = amplitude
 Δ: — = 1s f = fréquence

Eléments du lot B	Battements témoins	Dilution de MFA	Symptômes et durée de l'intoxication	Dose de l'adrenaline	Moment d'adjonction de l'adrenaline	Effets positifs de l'Adrenaline
Coeur B ₁ IV	- normaux - amplitudes : 1,3 cm - fréquences : 108 battements/min	MFA 10 ⁻³ (50 ml)	- 1 ^{er} des amplitudes et des fréquences - 1 ^{er} des amplitudes - 1 ^{er} des amplitudes - saives d'ES; ES massées - amplitudes = 0,7 cm et fréquences = 36 batt./min après 4 min	Adr 10 ⁻³ (0,5 ml) (dilution 10 ⁻⁵)	46 min après l'action du MFA	- 1 ^{er} des amplitudes (=3,9 cm) et des fréquences à 54 batt./min - stabilisations des paramètres (ampl. 3,4 cm fréquences 42 batt./min) - fréquences basses mais stables - arrêt volontaire 3h20' après (ampl. 0,5 cm)
Coeur Bo-1	- normaux - amplitudes : 0,7 cm - fréquences : 156 batt./min	MFA 10 ⁻⁴ (50 ml)	- 1 ^{er} légère des fréquences 144 batt./min ; ES nombreuses; birhasiques - 1 ^{er} des amplitudes : 2,2 cm - grandes amplitudes intercalées par des petites	Adr 10 ⁻³ 0,5 ml (dilution 10 ⁻⁵)	34 min après l'action du MFA	- 1 ^{er} des fréquences (192 batt./min; 1 ^{er} des ES - baisse des amplitudes; tendance à la stabilité - stabilisation des amplitudes à 1 cm - arrêt volontaire 2h30
Coeur B ₁ V	- normaux - amplitudes : 0,8 cm - fréquences : 156 battements/min	MFA 10 ⁻³ (50 ml)	- 1 ^{er} des amplitudes et des fréquences ; grandes ES - dégradations des amplitudes (0,2 cm) et des fréquences (90 batt./min) 28 min après	1 ^{er} Adr 10 ⁻³ (0,5 ml) (dilution 10 ⁻⁵) 2 ^{er} Adr 10 ⁻³ (0,5 ml) (dilution 10 ⁻⁵)	1 ^{er} 28 min après l'action du MFA 2 ^{er} 1h50 min après l'action du MFA	- 1 ^{er} des amplitudes (0,5 cm) et des fréquences (156 batt./min) - stabilisation des amplitudes (0,9 cm) et des fréquences (102-90 battements/min) - chute des amplitudes (0,2-0,1 cm) à moins de 2h ; ES - effet nulle de la 2 ^{er} dose
Coeur B ₂ II	- normaux - amplitudes = 1,9 cm - fréquences : 162 batt./min	MFA 10 ⁻³ (50 ml)	- 1 ^{er} immédiates des amplitudes et des fréquences (144 batt./min) - séries d'ES - durée 5 min	1 ^{er} Adr 10 ⁻³ (0,5 ml) (dilution 10 ⁻⁵) 2 ^{er} dose (identique) 3 ^{er} dose (identique)	1 ^{er} 5 min après l'action du MFA 2 ^{er} 1h50 après MFA 3 ^{er} 3h 3 min après le MFA	- 1 ^{er} fréquences 222-204 batt./min - variation des amplitudes ; tendance à la stabilité - stabilisation des amplitudes (2 cm) et des fréquences (108 batt./min) - stabilisation des amplitudes à 2,5 cm - 1 ^{er} progressive des batt. durée 5h20'

TABLEAU 9 : Adjonction précoce de l'Adrenaline lot B

II - 2.2. - Coeur Bo-I

Des résultats analogues ont été enregistrés avec la même dose unique de 0,5 ml d'adrenaline $10^{-3}g$. L'intervention plus précoce (dès 34 mn) qui se situe au moment où le MFA provoque une augmentation des amplitudes (de 0,7 cm pour les témoins à 2,2 cm) se traduit par une augmentation plus nette de la fréquence qui passe de 156 batt./mn (fréquences témoins) à 192 batt./mn (grphe 12, Bo-I et tableau 9, Bo-I). Toutefois on peut signaler une forte tachycardie passagère suivie d'une diminution des battements qui se stabilisent à un niveau supérieur aux battements témoins (1 cm d'amplitude et 192 batt./mn). Les battements par la suite baissent au voisinage du niveau initial après 2h30 (temps d'observation) (grphe 12, Bo-I). La caractéristique essentielle est une action plus bénéfique surtout sur les fréquences et dans une moindre mesure sur les amplitudes.

Pour le coeur B_1IV et Bo-I, la dose unique d'adrenaline a régularisé les battements cardiaques, et le coeur se comporte à peu de chose près comme lorsqu'on le met en contact avec le Ringer en ce qui concerne la chute de l'amplitude, les forces de contractions et les fréquences.

Toutefois, il faut noter une discordance qui se situe sur les fréquences. Ceci conduit à intervenir encore plus précocement.

II - 2.3. - Coeur B_1V

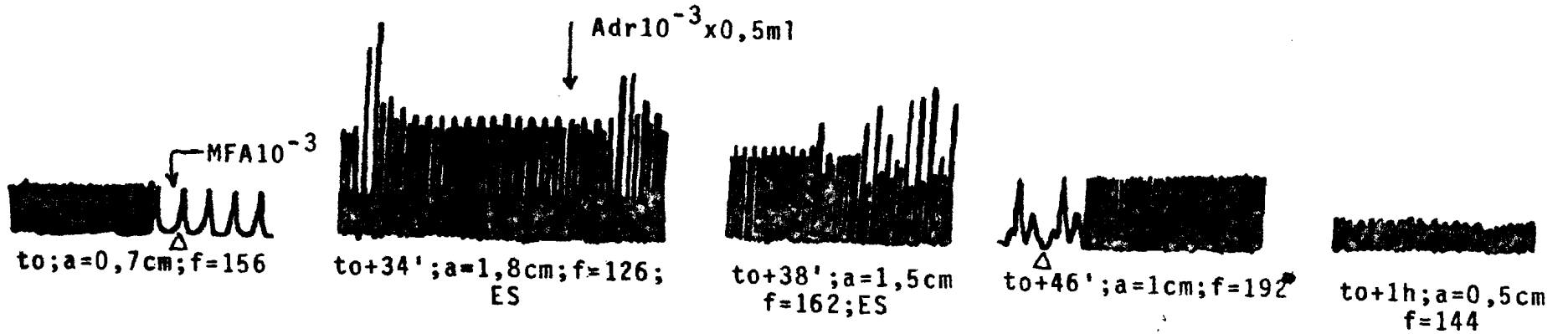
L'action de l'adrenaline n'a pas toujours été parfaitement efficace. Pour ce coeur l'intervention de 0,5 ml d'adrenaline $10^{-3}g$ se situe à 28 mn après l'action du poison. A ce moment était apparue une dégradation précoce des battements cardiaques : l'amplitude est passée de 0,8 cm à 0,2 cm et les fréquences de 156 batt./mn sont tombées à 90 batt./mn (grphe 12, B_1V).

Immédiatement après l'introduction de l'adrenaline, les amplitudes sont remontées à 3,5 cm pour ensuite se stabiliser à 0,9 cm ; les fréquences qui avaient retrouvé leur valeur initiale (156 batt./mn) sont redescendues à 102 batt./mn contrairement au cas précédent (tableau 9, B_1V et grphe 12, B_1V). La stabilisation fut de courte

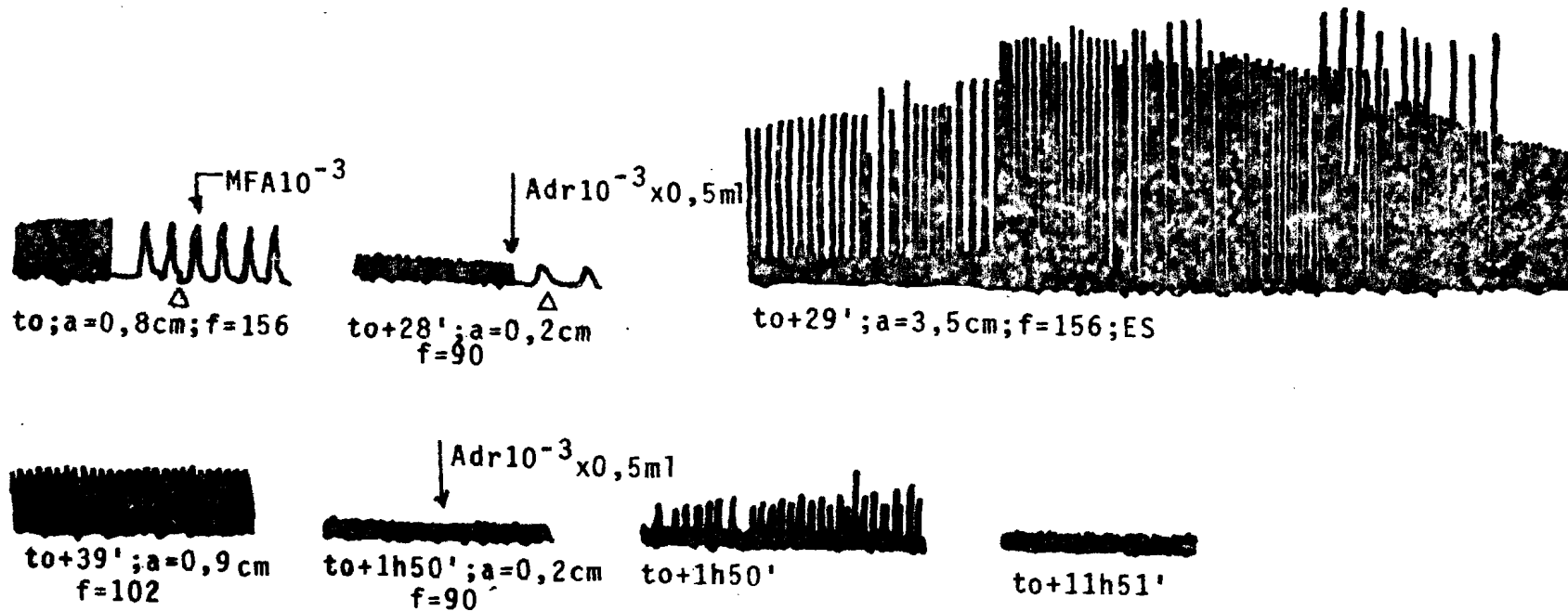
GRAPHIQUE 12

ADJONCTION PRECOCE DE L'ADRENALINE SUR LE MFA INCUBE

CoeurBo-I



CoeurB₁V



$3,1g$ [$\text{—} = 10 \text{ s}$ sauf mention spéciale Δ $a = \text{amplitude}$
 $\Delta: \text{—} = 1 \text{ s}$ $f = \text{fréquence}$

durée ce qui nous conduit lorsque les amplitudes se sont réduites fortement à 0,2 cm puis à 0,1 cm, à intervenir avec une 2^e dose d'adrenaline (0,5 ml x 10⁻³g) à 1h30 mn après l'action du MFA, soit 1h22' après la 1^{ère} dose d'adrenaline (tableau 9, B₁V). Les effets de cette seconde dose intervention furent nulles sur les amplitudes mais ont conduit à une légère chute de la fréquence à 90 batt./mn (grphe 12, B₁V). Quelques E.S. apparaissent.

II - 2.4. - Coeur B₂II

L'introduction de l'adrenaline était non seulement précoce (5 mn) mais située au début des symptômes de l'intoxication ; les amplitudes initialement de 1,9 cm chutaient immédiatement, et 5 mn après, les fréquences passaient de 162 à 144 batt./mn ; quelques E.S. commençaient à apparaître (grphe 13, B₂II).

En ce moment l'adjonction de la 1^{ère} dose d'adrenaline (0,5 ml x 10⁻³g) stabilise les amplitudes à 2 - 2,5cm, niveau supérieur aux amplitudes témoins (grphe 13, B₂II) ; les fréquences passent de 162 à 222 - 204 batt./mn puis se stabilisent à 108 batt./mn.

A 1h50 mn après l'action du MFA, soit 1h45' après la 1^{ère} dose, une seconde dose d'adrenaline identique à la précédente fut administrée dans lebut de supprimer quelques E.S. qui naissaient. Les amplitudes et les fréquences demeurent identiques à celles de la 1^{ère} dose (grphe 13, B₂II).

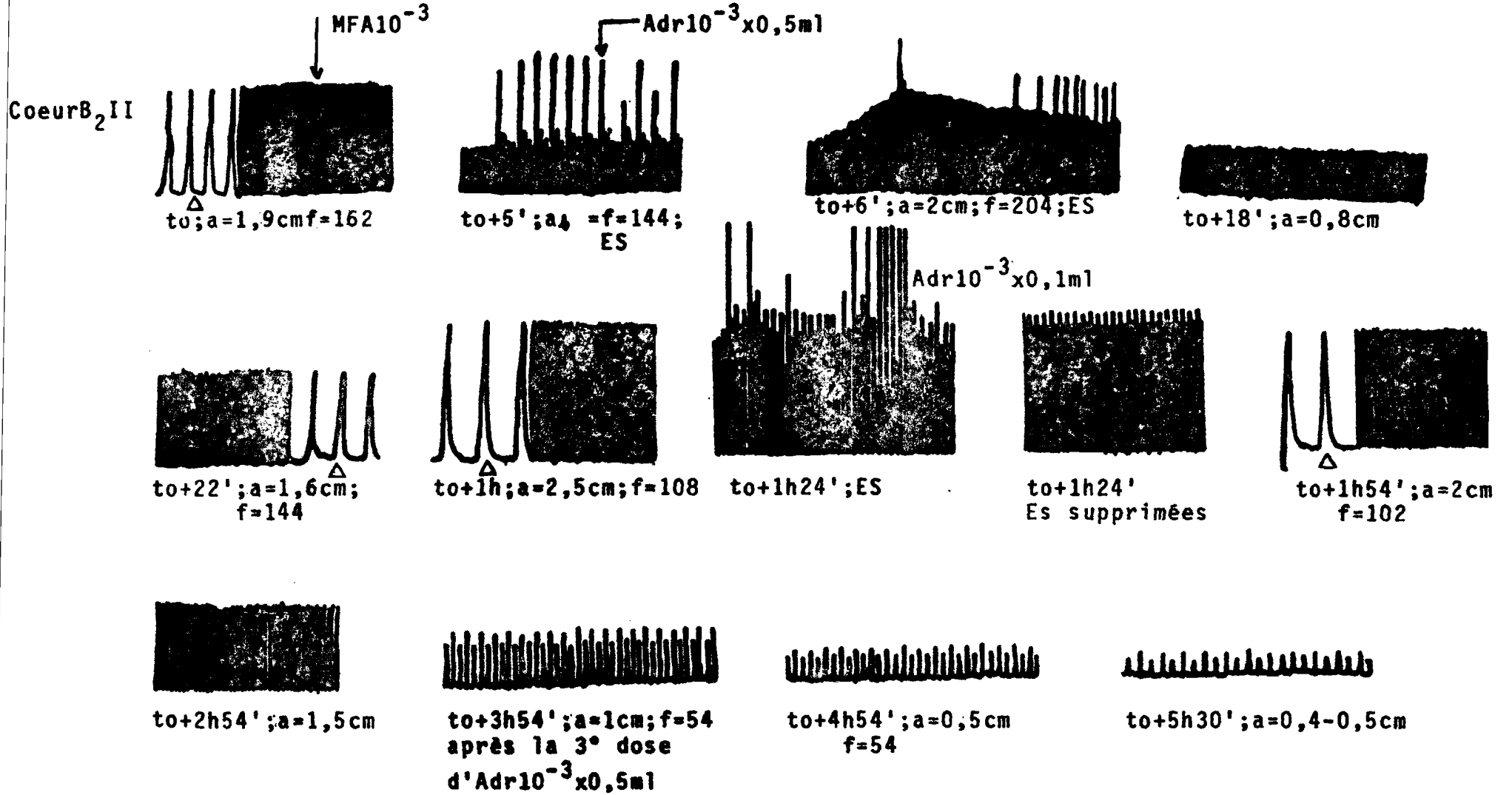
La 3^e dose d'adrenaline (0,5 ml x 10⁻³g) intervenue à environ 3h de temps après la 1^{ère} dose avait également pour but de supprimer une autre apparition d'E.S. survenue à ce moment.

Avec ces 3 doses d'adrenaline, la stabilisation des amplitudes et des fréquences s'est faite malgré l'apparition des E.S. à 2 reprises, jusqu'à 5h30 (temps d'observation) (grphe 13, B₂II et tableau 9, B₂II).

En résumé, l'adjonction précoce (46 à 5 mn après l'action du MFA) de l'adrenaline permet une suppression des symptômes de l'intoxication. Les battements se stabilisent et sont semblables à peu de chose près aux battements initiaux.

GRAPHIQUE 13

ADJONCTION PRECOCE DE L'ADRENALINE SUR LE MFA INCUBE



3/9 |

— = 10 s sauf mention spéciale Δ a = amplitude
Δ: — = 1s f = fréquence

La dose unique d'adrenaline ($0,5 \text{ ml} \times 10^{-3} \text{ g}$) donne des résultats satisfaisants *in vitro* mais des séquelles persistent ; 2 ou 3 doses identiques répétées peuvent supprimer les anomalies.

Ces doses sont beaucoup plus efficaces sur les amplitudes et à une moindre mesure sur les fréquences. L'axe central de l'efficacité de l'adrenaline semble dans ce cas basé sur le moment de l'intervention ; c'est pourquoi dans nos essais, nous avons préconisé également l'adjonction simultanée de la toxine et de l'adrenaline.

CHAPITRE III - ADJONCTION SIMULTANEE DU MFA ET DE L'ADRENALINE

Le but de la manipulation est d'étudier l'effet de l'adrenaline introduite en même temps que le MFA. Faute de pouvoir les introduire strictement au même instant, le MFA précède de quelques secondes l'adrenaline dans la cuve. Nous avons testé les produits sur 5 O.I.

III - 1 - COEUR - C_I

Les amplitudes normaux se situent à 2,2 cm et la fréquence à 156 batt./mn (graphe 14, C_I). Dès l'adjonction du MFA 10^{-3} g il se produit une chute immédiate des amplitudes. L'arrivée de l'adrenaline (0,5 ml x 10^{-3} g) provoque une augmentation immédiate des fréquences à 174 batt./mn et des amplitudes, suivie d'une diminution différée des amplitudes.

10 mn plus tard, les fréquences descendent à 138 batt./mn et il apparaît des E.S. ; les amplitudes deviennent variables (graphe 14, C_I).

Pour corriger les troubles du rythme, nous ajoutons une dose équivalente d'adrenaline 19 mn après la lère ; cela est suivi d'une baisse des fréquences à 72 batt./mn 30 mn après. 40 mn plus tard les amplitudes se stabilisent à 1,8 cm et les fréquences à 42-48 batt./mn. La manipulation est interrompue volontairement 1h20 après (graphe 14, C_I).

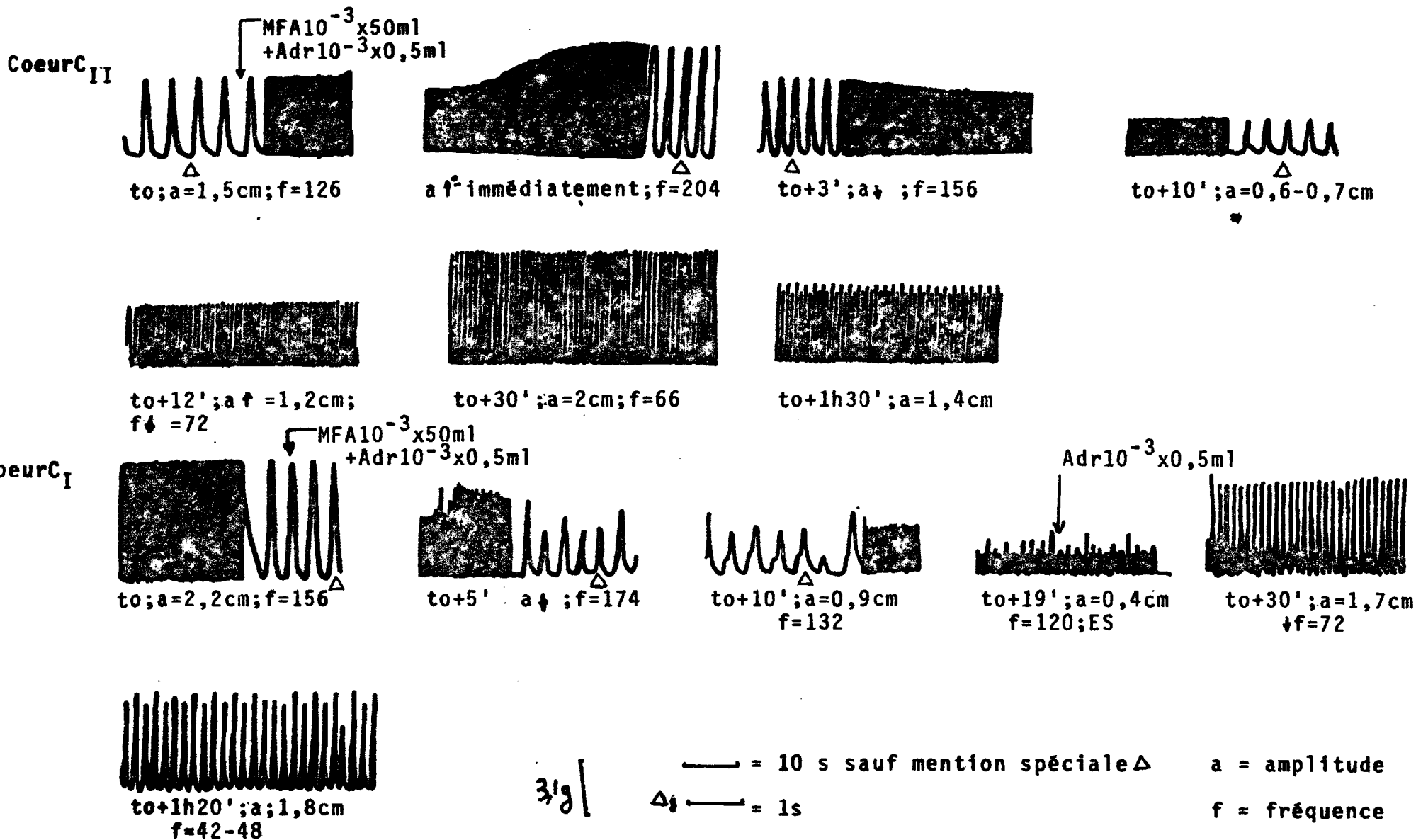
III - 2 - COEUR - C_{II}

Les fréquences et les amplitudes de départ sont respectivement de 126 batt./mn et de 1,5 cm. Ici encore le MFA entraîne une chute immédiate des amplitudes à 1,1 cm (graphe 14, C_{II}).

L'adrenaline 0,5 ml x 10^{-3} g déclenche une augmentation des amplitudes à 2 cm et des fréquences à 204 batt./mn. Ces augmentations sont transitoires et peu après, il apparaît une chute des amplitudes et des fréquences (0,6 cm et 156 batt./mn) (graphe 14, C_{II}).

12 mn plus tard, les amplitudes augmentent à 1 cm aux dépens des fréquences qui chutent donc brutalement à 72 batt./mn. Les amplitudes et les fréquences se maintiennent (avec quelques variations

GRAPHIQUE 14 ADJONCTION SIMULTANEE DU MFA ET DE L'ADRENALINE



aléatoires surtout en ce qui concerne les amplitudes) entre 1,9 et 2 cm pour les amplitudes et 72 batt./mn pour les fréquences (grphe 14, C_{II}). Il apparaît aussi quelques E.S. 1h 30 mn plus tard la stabilisation est totale avec 1,4 cm et 72 batt./mn. A partir de ce moment, la diminution des amplitudes est lente et régulière comme sur les coeurs témoins (grphe 14, C_{II}). L'essai fût volontairement interrompu.

III - 3 - COEUR - C_{III}

L'adjonction de MFA 10^{-3} g et de l'adrenaline (0,5 ml x 10^{-3} g) a entraîné une forte augmentation des amplitudes (de 1,2 cm à 2,8 cm) et des fréquences de 120 batt./mn à 228 batt./mn, suivie immédiatement par une chute des amplitudes (0,6 cm) mais une augmentation nette des fréquences à 252 batt./mn (grphe 15, C_{III}). Des E.S. naissent, cependant que les amplitudes remontent à 1,2 cm.

Une hausse des amplitudes apparut 7 mn plus tard avec une chute des fréquences à 78 batt./mn. Des E.S. font leur apparition à 22 mn. A ce moment, les amplitudes sont stabilisées à 1,5 cm et les fréquences ne varient pas.

Une 2^o dose identique d'adrenaline intervenant à 26 mn supprime les E.S., mais provoque une chute des fréquences à 25 batt./mn avec une légère hausse des amplitudes. L'arrêt du coeur survient précocement à 35 mn.

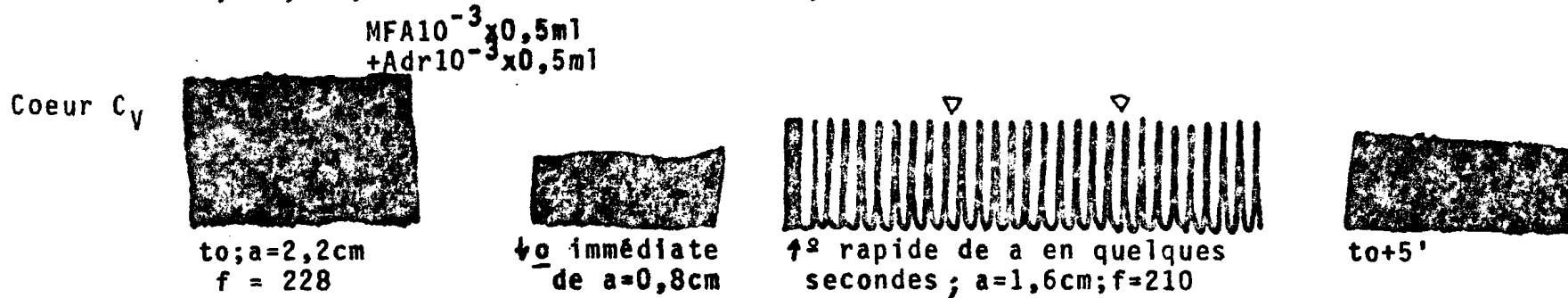
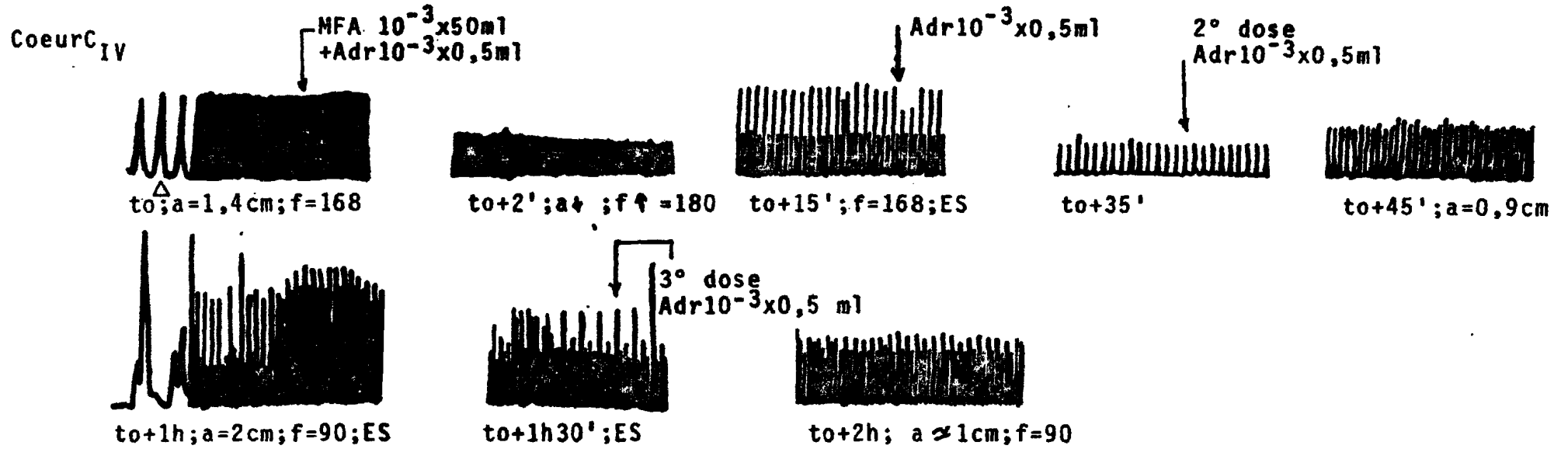
III - 4 - COEUR - C_{IV}

Le coeur bat à 168 batt./mn avec des amplitudes de 1,4 cm. Après l'adjonction du MFA 10^{-3} g et de l'adrenaline (0,5 ml x 10^{-3} g) l'amplitude monte à 2 cm et les fréquences à 210 batt./mn ; puis les amplitudes descendent à 1,5 cm et les fréquences à 180 batt./mn (grphe 15, C_{IV}).

10 mn plus tard, il naît des E.S. et les amplitudes augmentent. Ces E.S. nous ont conduit à administrer une 2^o dose d'adrenaline qui n'a pas supprimé durablement les E.S. Les amplitudes deviennent instables entre 0,4 cm et 0,8 cm, de même que les fréquences qui oscillent entre 48 - 90 batt./mn (grphe 15, C_{IV}).

La 3^o dose identique régularise les battements mais laisse persister quelques E.S. Nous procédons à l'arrêt de l'enregistrement après 2h (cf. grphe 15, C_{IV}).

GRAPHIQUE 15 ADJONCTION SIMULTANEE DU MFA ET DE L'ADRENALINE



3/1g [

— = 10 s sauf mention spéciale Δ
Δ: — = 1s

a = amplitude
f = fréquence

III - 5 - COEUR - C_v

Les battements de base se situent à 2,2 cm pour les amplitudes et 228 batt./mn pour les fréquences au moment de l'adjonction du MFA et de l'adrenaline ; cette adjonction simultanée entraîne une baisse immédiate des amplitudes (0,8 cm) suivie d'une remontée à 1,6 cm. Les fréquences grimpent à 258 batt./mn. Ces paramètres sont abaissés à 0,7 cm et 210 batt./mn (graphe 15, C_v).

10 mn plus tard, les amplitudes ne varient pas alors que les fréquences s'abaissent à 162 batt./mn. Les amplitudes montent ensuite à 1 cm et les fréquences continuent leur baisse jusqu'à 144 batt./mn.

Des E.S. apparaissent seulement au bout de 1h30 mn ; les paramètres deviennent variables avec légère augmentation des amplitudes, et diminution des fréquences à 72 batt./mn, puis à 42 batt./mn.

Une 2^e dose d'adrenaline (0,5 ml x 10⁻³g) introduite à 1h 38 mn est suivie d'une augmentation des amplitudes (1 cm) et d'une chute des fréquences à 42 batt./mn après augmentation. Le coeur s'arrête après 2h 17 mn.

En résumé, l'adrenaline en adjonction simultanée arrive à empêcher l'évolution des symptômes de l'intoxication *in vitro*. Une seule dose suffit quelquefois. Cette catécholamine dans tous les cas améliore les amplitudes et abaisse les fréquences très fortement. Si plusieurs adjonctions sont effectuées après une lère, leur action sur les amplitudes est faible et la labilité des fréquences plus marquée conduit le plus souvent à un arrêt. D'une façon générale, on constate dans un premier temps l'action individuelle des drogues avec prédominance de l'action de l'adrenaline ; dans un 2^e temps situé entre 10 à 15 mn, on observe une variation des paramètres marquée par la chute des fréquences et qui aboutit à la stabilisation.

A titre de comparaison, nous avons essayé aussi l'isoprenaline à la place de l'adrenaline.

CHAPITRE IV - ACTION DE L'ISOPRENALINE ET DU MFA

L'isoprenaline fut essayé sur un "coeur" soumis à l'action du MFA incubé ; initialement le "coeur" avait une fréquence de 114 batt./mn et 2,4 cm d'amplitude.

Au bout de 34 mn d'adjonction du MFA 10^{-3} g, les paramètres sont rabaissés à 48 batt./mn pour les fréquences et à 1,4 cm pour les amplitudes.

Après l'introduction de l'isoprenaline ($0,5 \text{ ml} \times 10^{-6}$ g) on observe dans la minute qui suit, une augmentation des amplitudes à 2 cm et des fréquences à 66 batt./mn mais on note l'apparition d'E.S. Une 2^e dose identique n'arrive pas à corriger immédiatement les E.S., mais au bout de 45 mn après, la stabilisation des paramètres devient nette (1,7 cm d'amplitude et 30 batt./mn) et les E.S. sont supprimées (graphe 16, B₁II).

L'isoprenaline agit à peu de chose près comme l'adrenaline sur le MFA.

CONCLUSION

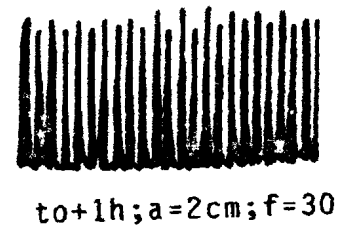
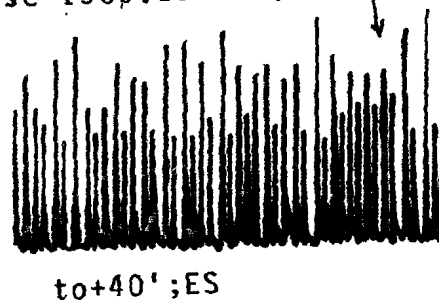
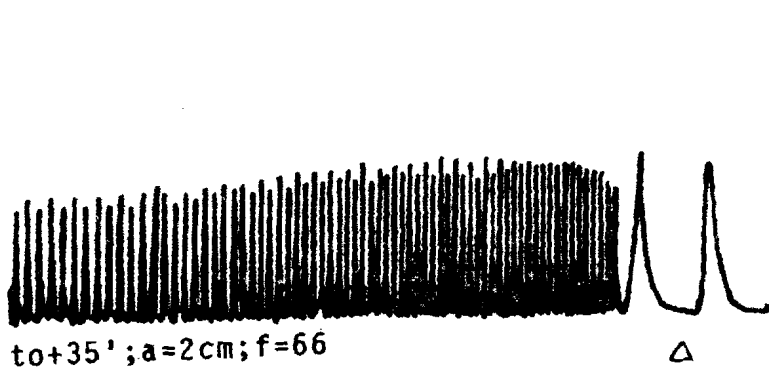
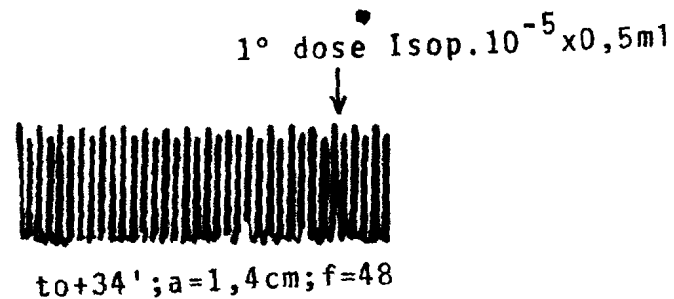
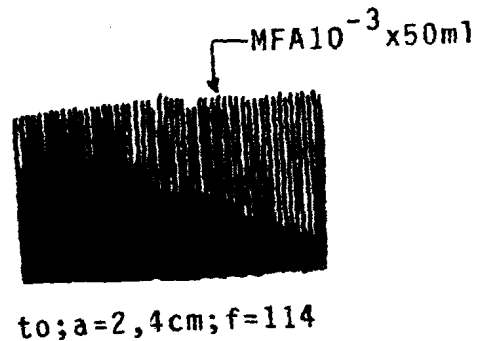
De tous les essais entrepris avec l'adrenaline sur les O.I. intoxiquées au MFA, celle-ci révèle des propriétés qui s'opposent aux symptômes classiques de l'intoxication.

Une dose d'adrenaline ($0,5 \text{ ml} \times 10^{-3}$ g) administrée dans le délai compris entre 46 et 5 mn après l'intoxication ou dès les premiers symptômes de l'intoxication *in vitro* se révèle plus bénéfique. Mieux, la même dose convenablement répétée par intervalle combat plus efficacement les séquelles de l'intoxication.

L'adrenaline exerce ici un effet inotrope positif, et un effet chronotrope négatif en présence du MFA. Outre la chute des fréquences, le temps de latence qui sépare l'adjonction de l'adrenaline et son efficacité mérite une discussion sur le mécanisme d'action des 2 drogues.

GRAPHIQUE 16 ACTION DE L'ISOPRENALINE SUR LE MFA

B₁ II



3,1g/l

— = 10 s sauf mention spéciale
 Δ: — = 1s

a = amplitude
 f = fréquence
 Isop = Isoprenaline

CHAPITRE V - DISCUSSIONS

Dans les intoxications des O.I., l'acide monofluoroacétique entraîne toujours une action qui peut être brutale (cas du MFA incubé avec le Ringer), plus progressive dans le cas de l'adjonction instantanée du MFA.

L'adjonction de l'adrenaline améliore la plupart du temps les symptômes de l'intoxication.

Les dosages du calcium montrent également une chute du calcium ionisé, ce qui suppose que la cellule cardiaque prélève du calcium dans le liquide Ringer pour ces contractions. Cela oriente nos discussions vers le mécanisme physiopathologique de l'intoxication par le MFA.

Après avoir analysé la théorie la plus répandue, celle de Peters, dite de synthèse létale, nos travaux tendent à renforcer d'avantage la théorie calcique déjà avancée.

V - 1 - THEORIE DE PETERS (SYNTHESE LETHALE)

D'après cette théorie, le MFA et les monofluoroacétates en générale ne sont pas toxiques par eux-même ; c'est un métabolite (l'acide fluorocitrique), résultat de la concentration du MFA avec l'acide oxalo-acétique du cycle de Krebs à la place de l'acétyl CoA, qui devient un poison dans l'organisme ; c'est la "synthèse létale" de Peters.

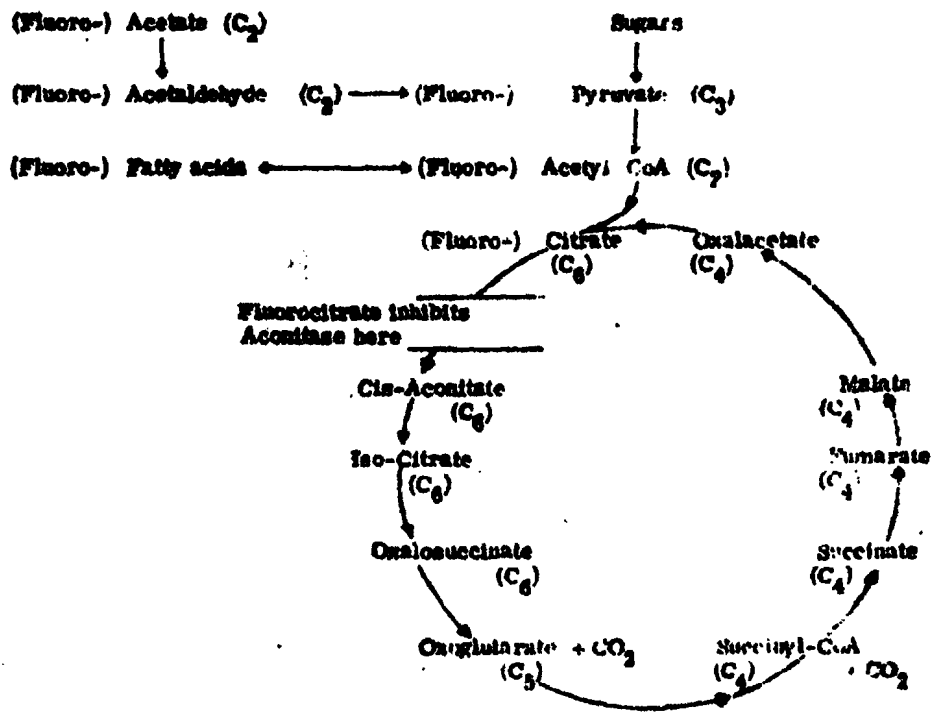
L'acide fluorocitrique inhibe l'aconitase (6 ; 9) qui transforme l'acide citrique en acide isocitrique.

Il existe donc 2 grandes étapes dans le mode d'action du MFA, à savoir.:

V - 1.1. - Formation de l'acide fluorocitrique

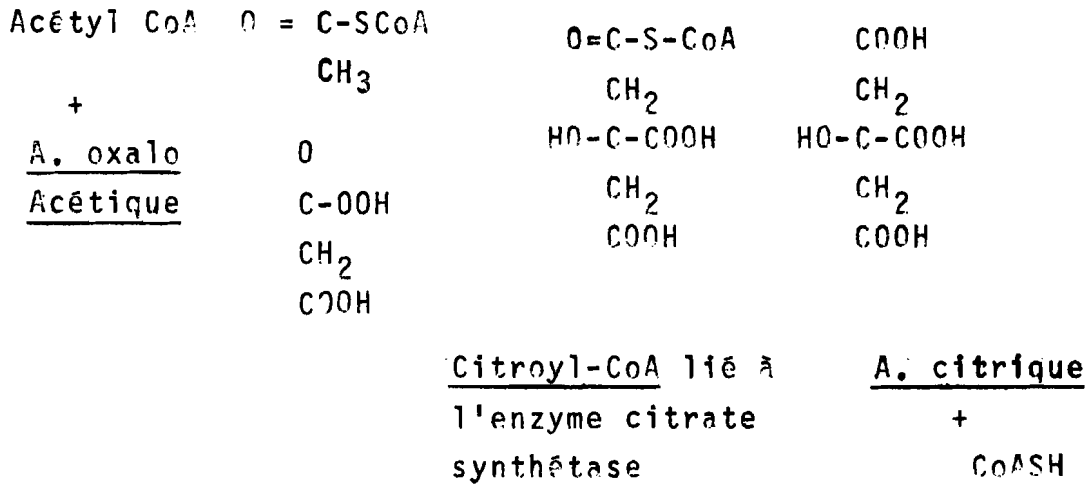
- Le MFA sous-forme de fluoroacétate dans l'organisme est transformé en fluoroacétaldéhyde puis en fluoropyruvate et ensuite estérifié en fluoroacétyl CoA selon le même processus que l'acide pyruvique qui est estérifié en acétyl CoA par le coenzyme A (20) (fig. 1).

Figure N° 3

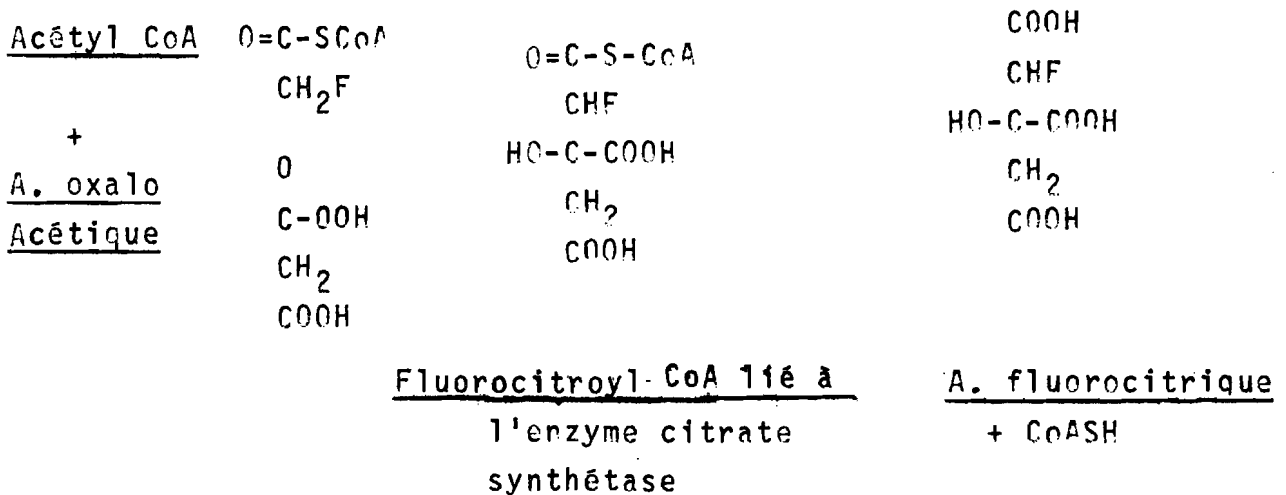


VICKERY et VICKERY

- L'acetyl CoA (= produit terminal de la décarboxylation oxydative du pyruvate) se condense avec l'acide oxaloacétique du cycle de Krebs en présence du citrate synthétase pour donner l'acide citrique avec libération du CoASH (13). Selon la réaction suivante :

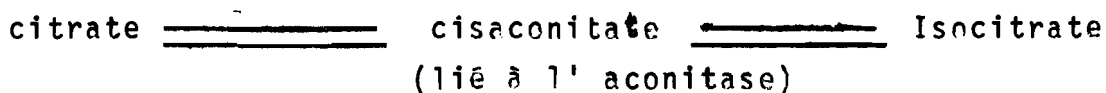


L'acide monofluorocitrique se forme également par le même processus (13 ; 34).



V - 1.2. - Inhibition de l'aconitase

Dans le cycle de Krebs l'aconitase catalyse l'interconversion réversible du citrate et de l'isocitrate d'après cette réaction :



L'isocitrate est oxydé dans l'étape suivante du cycle de Krebs (fig. 1). L'équilibre de la réaction se déplace vers la formation de l'isocitrate. Le cisaconitate se comporte comme un intermédiaire lié à l'aconitase ; l'acide citrique quitte lentement le site actif de l'enzyme (13).

Dans le cas d'une intoxication par le MFA, il y a une fixation de type compétitif de l'acide citrique et de l'acide fluorocitrique (9) sur le site actif de l'enzyme aconitase. Comme précédemment l'acide citrique libère lentement le site de l'enzyme, mais l'acide fluorocitrique reste fixé. La réaction de la fluorocitrique synthétase est alors irréversible (6). Il y a ainsi un blocage du site qui ne peut plus transformer l'acide citrique du cycle de Krebs en acide isocitrique.

L'acide fluoroacétique inhiberait aussi l'action de la succinyl deshydrogenase (9) dans la réaction d'oxydoréduction intramitochondriale.

En plus du temps de latence qui s'écoule entre l'intoxication et l'apparition de symptômes, des conséquences physiopathologiques telles que :

- l'accumulation tissulaire de l'acide citrique (21 ; 22)
 - l'anoxie cellulaire (21)
 - la chute de pH sanguin (5) consécutive au stockage de l'acide lactique due à la combustion incomplète du glucose,
 - l'hyperglycémie (5) liée au blocage de l'oxydation de l'acétyl CoA synthétisé à partir du glucose selon la voie d'Embden Meyerhoff
- plaident en faveur de cette théorie, mais elle demeure néanmoins insuffisante pour expliquer certains faits :

1°) Les symptômes nerveux comme l'excitabilité neuro-musculaire ,
2°) in vitro des cultures cellulaires n'ont pas synthétisé
l'acide fluorocitrique qui bloquerait le cycle de Krebs.

D'autres auteurs (28 ; 32 ; 34) évoquent la théorie du calcium pour mieux expliquer les symptômes de l'intoxication.

V - 2 - THEORIE HYPOCALCEMIANTE DU MFA (32)

D'après cette théorie le MFA complexerait directement le calcium à la manière de l'EDTA (32) ; 2 molécules du MFA se combineraient à un atome de Ca, il en résulterait ainsi une hypocalcémie, ce qui expliquerait les symptômes de l'intoxication :

- en effet, le pH sanguin voisin de 7,3 - 7,4 favorise la stabilité d'un acétate fluoré formé ;

- des dosages effectués par les auteurs de la théorie (28 ; 32) montrent une hypocalcémie d'apparition précoce pouvant aller de 98 mg/m à 69 mg/l chez le chien dans certains cas. Ce trouble du métabolisme du Ca rend compte des symptômes cardiaques et des symptômes neuromusculaires qui rappellent des troubles parathyroïdiques (32) chez le chien, de même que la dissociation de ces troubles (paralysie flasque) chez les ruminants (28 ; 32) ; selon Bowen et coll. l'hypocalcémie bloque la libération de l'acétylcholine au niveau jonction neuromusculaire chez la vache et entraîne la paralysie flasque, tandis que cette libération est exacerbée chez les carnivores, ce qui provoque des convulsions (2) ;

- l'hypocalcémie rend également compte de l'élévation de la citratémie (32) qui serait due à une réaction de l'organisme par l'intervention d'une hormone hypercalcémiantes comme la parathormone (PTH) (32). Cette hormone tout en mobilisant le Ca, provoquerait d'abord une élévation de la citratémie par les ostéoclastes ;

- les expériences ont en effet montré que le coeur tend à récupérer (32) malgré l'accumulation des citrates lorsque l'action de la PTH entraîne l'hypercalcémie tardive.

La mort due à l'intoxication par le MFA est due essentiellement à la fibrillation (32) et à l'arrêt cardiaque qui s'explique par la fatigue, due l'excitabilité neuro-musculaire. C'est pour confirmer cette théorie que s'inscrivent les résultats de nos recherches *in vitro*,

V - 3 - RESULTATS DE NOS TRAVAUX

Trois arguments essentiels soutiennent la théorie hypocalcémique :

1°) L'incubation du MFA avec le Ringer à la température de laboratoire entraîne une action immédiate et exacerbée de la toxine sur les O.I. On constate parallèlement que l'adjonction instantanée du MFA sur les O.I. réquière un temps de latence d'environ 20 à 30 mn pour voir apparaître des symptômes. Or pour que la toxine provoque des symptômes immédiats, 30 mn d'incubation environ sont nécessaires ; les éléments en contact avec le MFA lors de l'incubation sont les substances nutritives du Ringer dont le Ca. On peut donc penser qu'il y a effectivement complexation du calcium par le MFA, mais cela nécessite une température optimale de 37°C (température corporelle).

2°) Les dosages du calcium du liquide de Ringer incubé avec le MFA 10^{-3} montrent un déficit calcique ; le Ca dosé dans le liquide initial de Ringer avant l'incubation est d'une teneur de 65,50 mg/l soit 1,64 millimoles/l. Au bout d'une incubation de 30 mn, la teneur en Ca décroît à 59,05 mg/l soit 1,48 millimoles/l pour demeurer constante même si l'incubation se prolonge.

3°) Au cours des essais thérapeutiques *in vitro*, on remarque que l'adrenaline agit avec un certain temps de latence compris entre 10 à 15 mn en moyenne, au bout duquel il relance les battements des O.I. au cas où le "cœur" s'arrête ; si l'adrenaline est administré au cours des manifestations des symptômes ce

dernier ne parvient à régulariser les battements qu'après ce délai ; par contre, l'adjonction simultanée de l'adrenaline et du MFA montre d'abord une première période où les drogues agissent, chacun pour son propre compte mais avec prédominance de l'action de l'adrenaline sur les O.I.

L'action de l'adrenaline seule entraîne au bout d'un léger temps de latence, une augmentation des amplitudes et des fréquences ; le retour aux amplitudes initiales s'effectue assez rapidement ; l'augmentation des fréquences persiste plus longtemps.

Avec le MFA, cette action classique de l'adrenaline sur les fréquences cède le pas à une chute nette des fréquences. Quant au MFA, les E.S. qu'elle engendre cessent précocement.

Le plus souvent au cours de nos expériences, les battements des O.I. se régularisent au bout du délai précité ; ce temps de latence semble nécessaire à l'adrenaline pour entraîner une réorganisation des molécules en faveur de la libération de Ca probablement complexé par le MFA.

S'il est vrai que l'adrenaline peut décaler le complexe MFA/Ca probable, nous proposons une esquisse de ce mécanisme d'action du MFA et de l'adrenaline comme antidote.

Le MFA capte le Ca et le désionise. Le Ca non ionique est porté au niveau de la cellule cardiaque par le MFA qui est un produit très diffusible. Cela se traduit par un manque de calcium pour la cellule myocardique, d'où les effets toxiques.

En effet, les dosages du Ca ionique, ~~montrent une baisse de teneur~~ dans tous les cas :

- 1°) O.I. dans du Ringer ;
- 2°) Ringer incubé pendant 30 mn à 2h ;
- 3°) O.I. dans du Ringer incubé pendant 30 mn à 2h.

Pour tous ces cas, on a une baisse du Ca ionique de 65,50 mg/ de Ca^{++} /l de Ringer à 59,05 mg de Ca^{++} /l de Ringer ; la cellule cardiaque prélève donc du Ca pour son fonctionnement.

Au vu de ces résultats, on s'aperçoit que lorsque le Ca est "complexé" par le MFA, l'introduction des O.I. qui prélèvent en principe du Ca, n'accentue pas le déficit calcique dans la cuve. Cela signifierait que la cellule cardiaque fixe électivement le Ca complexé, et non le Ca ionique. Ce Ca fixé au poison est ainsi rendu inutilisable, d'où les symptômes d'insuffisance cardiaque.

Les phénomènes brutaux observés avec le Ringer incubé montrent que l'incubation préalable raccourcit le temps de latence et exacerbe les symptômes de l'intoxication. Dans le cas de l'adjonction instantanée du MFA, comme *in vitro*, la complexation du Ca^{++} qui est lente de 1/2 h à 2h expliquerait le temps de latence de son action.

L'adrenaline agirait en restaurant les réserves de Ca^{++} ionique au niveau de la fibre myocardique. Le mécanisme de cette restauration ne peut être l'objet que d'hypothèses :

1°) Soit en déplaçant le Ca de sa liaison avec le MFA libérant au niveau cellulaire le Ca^{++} (ionique) ;

2°) Soit une action métabolique ; en agissant sur la fixation du Ca^{++} sur la fibre myocardique.

Cette dernière hypothèse semble probable dans la mesure où souvent la récupération passe par une action inotrope positive, avec une dissociation de l'effet chronotrope.

Toutefois les 2 hypothèses pourraient coexister. L'action de l'adrenaline serait donc probablement due à un déplacement de la toxine en libérant le calcium et aussi à une stimulation du métabolisme cellulaire.

CONCLUSION GENERALE

L'acide monofluoroacétique (MFA) est une substance organique très toxique, de structure extrêmement simple, dont la synthèse en laboratoire est très facile.

L'intoxication par le produit de synthèse est rarissime, du fait de la réglementation dans l'utilisation de cette substance.

Par contre, ce toxique est très répandu dans la nature car il est synthétisé par de nombreuses espèces végétales ; cela lui confère une importance très grande en médecine vétérinaire, du fait des intoxications graves qu'il provoque chez les animaux ruminants qui consomment ces plantes dans certaines circonstances. Chez les autres animaux, les intoxications dues à cette toxine sont accidentelles ou provoquées.

Les risques de l'empoisonnement sont plus élevés dans nos pays où l'on a découvert la plupart de ces plantes qui contiennent le poison à un taux élevé, susceptible d'entraîner la mort rapide à très faible dose ; en effet le produit est parmi les poisons les plus violents ; sa DL_{50} est de 0,5 à 0,1 mg/kg de poids vif chez le chien, et de 0,39 mg/kg de poids vif chez le gros bétail.

Malgré le polymorphisme symptomatologique, les signes cliniques les plus constants sont des troubles neuromusculaires affectant plus particulièrement le muscle cardiaque.

C'est cela qui nous a conduit dans la présente étude à utiliser la préparation des oreillettes isolées (O.I) pour cerner le mécanisme physiopathologique de l'intoxication. La difficulté de cette étude réside dans le fait que le poison intervient avec un temps de latence, de sorte qu'il a fallu mettre au point un protocole d'étude à long terme sur les O.I. de cobaye.

Ainsi, dans un premier temps, nous avons testé la résistance, c'est-à-dire le temps de survie des oreillettes isolées (O.I.) dans nos conditions d'expérience, afin de pouvoir comparer ces résultats avec ceux des lots d'animaux d'essai intoxiqués expérimentalement. Ces intoxications ont été réalisées avec le MFA, ou avec l'extrait frais de *Spondianthus* qui en contient. Les résultats obtenus avec les O.I. diffèrent peu des symptômes observés et décrits chez l'animal vivant, et qui sont caractérisés par des troubles du rythme cardiaque sous forme d'E.S. aboutissant à l'arrêt cardiaque. Des doses de

de $5 \cdot 10^{-8}$ g à 10^{-4} g ont été actives. L'élément fondamental au cours de ces intoxications est l'induction d'apparition précoce des symptômes et le renforcement des effets toxiques par le MFA incubé dans le Ringer.

Dans un second temps, nous avons préconisé l'adrénaline comme antidote de cette intoxication. En effet l'administration d'une dose unique ou répétée de $5 \cdot 10^{-4}$ g de cette substance après l'arrêt des O.I. relance les battements. Son efficacité dépend de la précocité de l'intervention. Si l'action de l'adrénaline se situe au début des symptômes de l'intoxication *in vitro*, elle supprime les E.S. et restaure à long terme un rythme constant et des amplitudes stables aux O.I. Par contre, si son adjonction est tardive, ses effets sont moins bénéfiques. L'adrénaline a cependant pour inconvénient des effets chronotropes négatifs en présence du toxique ; cela conduit dans certains cas à l'arrêt brutal des O.I. même après stabilisation des battements.

Compte tenu du rôle du calcium dans la symptomatologie de l'intoxication, les effets bénéfiques de l'adrénaline nous conduit à penser que cette dernière permettrait la libération du calcium complexé. Toutefois, nos moyens d'investigation ne nous ont pas permis de dégager au niveau de la contraction musculaire le lieu ou le site d'action de l'adrénaline. S'agit-il d'une compétition adrénaline/MFA au niveau des mêmes récepteurs ? Par exemple les récepteurs mimétiques du coeur ? L'action de l'isoprénaline mimétique semble être en faveur de cette hypothèse.

Des travaux ultérieurs devraient pouvoir préciser le mécanisme d'action de la physiologie de la contraction musculaire. Mais sur le plan strictement vétérinaire, l'action de l'adrénaline ouvre des perspectives intéressantes contre l'intoxication.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BECKWITH (J.R.) and HAGEP (L.P.)
 - Biological chlorination VIII Late intermediates in the biosynthesis of Caldaramycin. *J. Biol. Chem.* 1963, 238, 9, 9091.
- 2 - BOWEN (J.H.) and BLACKMON (D.M.) and HEAVNER (J.C.)
 - Neuromuscular transmission and Hypocalcemic paresis in the cow - 1970.
- 3 - BOLLARD (E.G.) and BUTLER (G.W.)
 - Mineral nutrition of plants. *Ann. rev. plant. physiologie* 1966, 17, 77-112.
- 4 - BRITISH STANDARDS INSTITUTION
 - Recommended common names for pesticides P.S. 1831. LONDON 1965. British Standards Institution.
- 5 - BUCK (W.B.), OSWEILER (G.D.)
 - Clinical and Diagnostic veterinary toxicology. pp 233-237, KENDALL PUNT publishing company. Dubuque IOWA 52.001.
- 6 - CARREL (H.L.), GLUSKER (J.P.), VILLAFANGA (J.J.), MILOVAN (A.S.), DUMMEL (F.S.) et KUN (E)
 - Fluorocitrate inhibition of aconitase : Relative configuration of inhibitory Isamer x - Ray crystallography. *Science* - 1970, 170, 1412-1414.
- 7 - CLARKE (E.G.C.) et MYRA (L)
 - GANER'S veterinary toxicology, 1, pp. 226-268, LONDON. Tindal, 3e ed., 1967.
- 8 - DALZIEL (J.M.)
 - The useful plants of West Tropical Africa, Grown Agents, LONDON, 1937.

- 9 - FANSHIER (D.W), GOTWALD (L.K) and KUN (E)
 - Studies on Specific Enzym Inhibitors VI characterization and mechanism of the Enzym. Inhibitory Isomer of monofluorocitrate. *J. Biol chem.* 1964, 239, 2, 425.
- 10 - HALL (R.J) and CAIN (R.B)
 - Distribution of organic fluorine in Tropical soils. *New phytol.* 1972, 71, 839-853.
- 11 - HUANG (T.Y), PANG (X.Q) and CHANG (H.J)
 - Prophylactic effet of reserpine in cardiac failure caused by Monofluoroacetic acid Derivatives. *Acta pharmacol et toxicol.* 1980, 47, 78-80.
- 12 - KOUADANDE (D)
 - Contribution à l'étude pharmacocynamique d'une plante de la pharmacopée traditionnelle. *Thèse de doctorat vét.* DAKAR 1983, n° 11.
- 13 - LEHNINGER (A.L.)
 - Bases moléculaires de la structure et des fonctions cellulaires. pp. 444, 447, 448, 449, 456, 457, 2° ed. Flam., Med., 1977.
- 14 - MARAIS (J.S.C.)
 - The isolation of the toxic principle "potatium cymonate" from "Gifblaar". *Dichopetalum cymosum*. *Onderstepoort J. vet. Sci. Anim. Ind.* 1943, 18, 203-206.
- 15 - MARAIS (J.S.C.)
 - Monofluoroacetic acid, the toxic principle of "Gifblaar" *Dichopetalum cymosum*. *Onderstepoort J. vet. Sci. Amlm. Ind.* 1944, 20, 67-73.
- 16 - EWAN Mc (T)
 - Isolation and Idertification of the toxic principle of *Gastrolobium grandiflorum*. *Nature*, London 1964, 201, pp. 827.

- 17 - MEAD (R.J.) and SEGAL (W)
 - Fluoroacetic Acid Biosynthesis. : A proposed mechanism. *Aust. J. biol. Sci.* 1972, 25, 377.
- 18 - MEAD (R.J.) and SEGAL (W)
 - Formation of B. cyanoalanine and pyruvate by *acacia georginae*. *Phytochem.* 1977, 12, 1973.
- 19 - OELRICHS (P.B.) and EWAN Mc (T)
 - Isolation of the toxic principle in *Acacia georginae*. *Nature* 1961, 190, 808.
- 20 - OLIVERIRA (M.M.)
 - Chromatographic isolation of monofluoroacetic acid from *Palicourea marcgravii* St. Hill. *Experientia* 1964, 19, 58, 586.
- 21 - PETERS (R.A.), WALKELIN (F.W.) and BUFFA (P)
 - Biochemistry of fluoroacetate Poisoning. The isolation and some properties of fluorotricarboxylic acid inhibitor of citrate metabolism. *Proc. R. Soc. Biol.* 1953, 140, 497-507.
- 22 - PETERS (R.A.), WAKELIN (R.W.), MARTIN (A.J.A.), WEBB (J) and BIRKS
 - Observations upon the toxic principle in the seeds of *Dichapetalum toxicarium*. Separation of a long-chaine fatty acid contraining. *Biochem. J.* 1959, 71, 245-248.
- 23 - PETERS (R.A.) and HALL) - 1960
 - Fluorine compounds in nature. The distribution of carbone fluorine compound in Some Species of *Dichapetalum*. *Nature*, 187, 573.
- 24 - PETERS (R.A.) and SHORTHOUSE (M)
 - Fluorocitrate in plants and food Stuffs. *Phytochem.* 1972, 11, 1337.

- 25 - PREUSS (P), BIRKHÄHM (R) and BERGMANN (E.D)
- The effect of Sodium fluoride on the growths and metabolism of tissue cultures of *Acacia georginae* and tomato. *Isr. J. Bot.* 1970, 19, 609.
- 26 - QUAFRE (P)
- Deux plantes toxiques du Katanga. *Rev. Bot. Appl.* 1934, 14, pp. 211-214.
- 27 - SAUNDERS (B.C.)
- Some aspect of the chemistry and toxic action of organic compounds containing phosphories and fluorine.
CAMBRIDGE University Press.
- 28 - SERE (A), TAYOU KAMGUE (R), AKE ASSI (L), BA (A.C)
- *Spondianthus preussii* Engl. var *preussii* plante toxique pour le bétail africain. Extraction, dosage de l'acide monofluoroacétique, principe actif. *Rev. Med. vét. Pays trop.*, 1982, 35 (1) : 73-82.
- 30 - SERE (A) et TAYOU KAMGUE (R)
- Les intoxications du bétail par les plantes toxiques
Journée méd. de DAKAR, section vét. *Med. d'Afrique noire* 1982, 29, (12) : 817-828.
- 31 - STEYN (D.G)
- "Gifblaar" poisoning. A summary of our present knowledge in respect of poisoning of *Dichapetalum cymosum* 13 th. and 14 th. *Ann. Rep. Dir. vet. Ed. Part I*, pp. 187-194.
- 32 - TAYOU KAMGUE (R)
- Etude générale des intoxications végétales dans l'Adamaoua. Etude spécifique du *Spondianthus preussii* var *Glaber* et des intoxications qu'il provoque. *Thèse doct. vét. DAKAR*, 1979, n° 5.
- 33 - TAYOU KAMGUE (R), SYLLA (O), POUSET (J.L.), BRUNET (J.C.), SERE (A)
- Isolement et caractérisation des principes toxiques du *Spondianthus preussii* var *Glaber* et des intoxications qu'il provoque. *Thèse doct. vét. DAKAR*, 1979, n° 5.

- 34 - TAYOU KAMGUE (R)
- L'acide monofluoroacétique (MFA), isolement, caractérisation et dosage dans deux Euphorbiacées africaines : *Spondianthus preussii* var *glaber* (1905) Engler et *Spondianthus preussii* var *preussii* (1905) Engler. D.E.A., DAKAR 1981.
- 35 - TISSIER (A.M)
- Etude de quelques Euphorbiacées toxiques africaines. *Maprounea africana* Muell Arg. *Maprounea membranacea* Pax et K. Hoffman et *Spondianthus preussii*, Engler. Thèse de doctorat d'état Pharm. Paris 1974.
- 36 - THIENPONT (D) and VANDVELDEN (M)
- *Dichapetalum michelsonii* Hauman nouvelle plante toxique pour le bétail du Ruanda Burundi. *Rev. elev.* 1961, 14, 209-211.
- 37 - VANDERWALT (S.J) and STEYN (D.G)
- Recent investigations into the toxicity of plants. XV. *Onderstepoort. J. vet. Sci. Anim. Ind.*, 1940, 21, 45-55.
- 38 - VERDCOURT (B) and TUMP (E.G)
- Common poisonous plants of East Africa, Collins, London 1969.
- 39 - VICKERY (B), VICKERY (M.L.) and ASHU (J.T)
- Fluoride metabolism in *Dichapetalum toxicarium*. *Phytochem.* 1972, 11, pp. 1905-1909.
- 40 - VICKERY (B), VICKERY (M.L.)
- Analysis of plants for fluoroacetic acids. *Phytochem.* 1973, 12, pp. 145-147.
- 41 - VICKERY (B), VICKERY (M.L.)
- Toxicity for livestock of organofluorine compounds present in *Dichapetalum* plant species. *Vet. Bull.* 1973, 43, 10, 537-543.

- 42 - VICKERY (B), VICKERY (M.L)
- The synthesis and defluorination of monofluoroacetate in some *Dichapetalum* species. *Phytochem.* 1975, 14, 2, 423-427.
- 43 - VICKERY (B), VICKERY (M.L) and KABERIA (F)
- A possible biomimetic of fluoroacetic acid. *Experientia* 1979, 35, 3, 299.
- 44 - WARD (P.F.V.), HALL (R.J.), PETERS (R.A)
- Biochemistry fluoro-fatty acids in the seeds of *Dichapetalum toxicarium*. *Nature* 1964, 201, 4919, 611.
- 45 - WILDEMAN (E. de)
- Le "Tshipanda" on *Spondianthus preussii* var *glaber* Engler. *Bull. Sciences Inst. Royal colon. Belge*, 1934, 5, 704-722.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Pages

TABLEAUX

Tableau 1 : Adjonction instantanée du MFA sur les OI : Lot A.....	44
Tableau 2 : Action du MFA incubé sur le lot B.....	45
Tableau 3 : Action du MFA et de l'adrénaline sur le coeur AII.....	59
Tableau 4 : Action du MFA et de l'adrénaline sur le coeur AIII.....	61
Tableau 5 : Action du MFA et de l'adrénaline sur le coeur AIV.....	64
Tableau 6 : Action du MFA et de l'adrénaline sur le coeur AV.....	67
Tableau 7 : Action du MFA et de l'adrénaline sur le coeur AVI.....	69
Tableau 8 : Adjonction tardive de l'adrénaline lot-B	74
Tableau 9 : Adjonction précoce de l'adrenaline lot-B	79

GRAPHIQUES

Graphe 1 : Activité des oreillettes isolées témoins T ₁ , T ₂	31
Graphe 2 : Action du MFA sans incubation préalable A _{II} , A _{III}	34
Graphe 3 : Action du MFA sans incubation préalable A _V , A _{IV} , A _{VI}	37
Graphe 4 : Action du MFA préalablement incubé, B ₁ I..	40
Graphe 5 : Action du MFA préalablement incubé, B ₂ I..	41
Graphe 6 : Quelques éléments comparatifs de l'action du MFA, Bo-0, extrait frais de Sp., B ₁ IV	46

	Pages
Graphe 7 : Action de l'adrénaline sur le MFA non incubé, A _{II} , A _{III}	58
Graphe 8 : Action de l'adrénaline sur le MFA non incubé, A _{IV} , A _V	63
Graphe 9 : Action de l'adrénaline sur le MFA non incubé A _{VI}	70
Graphe 9 : Action témoin de l'adrénaline A _{VII}	70
Graphe 10 : Adjonction tardive de l'adrénaline sur le MFA incubé, B ₂ I, B ₁ I, B ₁ III.....	73
Graphe 11 : Adjonction précoce de l'adrénaline sur le MFA incubé, B ₁ IV.....	78
Graphe 12 : Adjonction précoce de l'adrénaline sur le MFA incubé B ₀ -I, B ₁ V.....	81
Graphe 13 : Adjonction précoce de l'adrénaline sur le MFA incubé B ₂ II.....	83
Graphe 14 : Adjonction simultanée du MFA et de l'adrénaline, C _{II} , C _I	86
Graphe 15 : Adjonction simultanée du MFA et de l'adrénaline, C _{IV} , C _{III} , C _V	88
Graphe 16 : Action de l'isoprénaline sur le MFA, B ₁ II	91

FIGURE

Figure 1.....	93
---------------	----

T A B L E D E S M A T I E R E S

	Pages
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PREMIERE PARTIE : DONNEES ACTUELLES CONCERNANT LE MFA..	3
CHAPITRE I : ACIDE MONOFLUOROACETIQUE (MFA) :	
ORIGINE	4
I - 1 - ORIGINE INDUSTRIELLE.....	4
I - 2 - ORIGINE VEGETALE.....	4
CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE.....	9
II - 1 - CIRCONSTANCES DE L'INTOXICATION....	9
II - 1.1. Intoxications volontaires.....	9
II - 1.2. - Intoxications accidentelles.....	10
II - 1.3. - Intoxications saisonnières	10
II - 1.4. - Causes écologiques de l'intoxi- cation	11
II - 2 - FORMES D'INGESTION ET MODALITES DE CONTACT AVEC LA TOXINE.....	12
II - 2.1. - Modalité de contact	12
II - 2.2. - Formes d'ingestions	13
II - 3 - RISQUES DE L'INTOXICATION.....	13
CHAPITRE III - SYMPTOMATOLOGIES ET LESIONS.....	16
III - 1 - SYMPTOMATOLOGIES.....	16
III - 1.1. - Intoxication chez la souris....	16
III - 1.2. - Chez le chien.....	16
III - 1.3. - Chez les ruminants	17
III - 2 - LESIONS.....	18
III - 2.1. - Chez les animaux intoxiqués par le <i>Spondianthus</i>	18
III - 2.2. - Chez les ruminants intoxiqués par <i>D. cymosum</i>	18
III - 2.3. - Chez la Ndama intoxiquée par le <i>D. toxicarium</i>	18

	Pages
CHAPITRE IV - MOYENS DE LUTTE	20
IV - 1 - LEGISLATION	20
IV - 2 - ERADICATION	21
IV - 3 - PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT.....	21
DEUXIEME PARTIE : INTOXICATION IN VITRO DES ORREILLETES ISOLEES PAR LE MFA	22
INTRODUCTION	23
CHAPITRE I - MATERIEL ET METHODES	24
I - 1 - LES APPAREILLAGES.....	24
I - 1.1. - Le physiographe MK-IV.....	24
I - 1.2. - Le myographe.....	24
I - 1.3. - Les appareils d'études des organes isolés	24
I - 2 - MATERIEL BIOLOGIQUE	24
I - 2.1. - Matériel animal.....	25
I - 2.2. - Liquide physiologique	25
I - 3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL	26
I - 2.1. - Lot témoin.....	26
I - 2.2. - Lot A.....	26
I - 2.3. - Lot B.....	26
I - 2.4. - Lot C.....	26
I - 2.5. - Lot D.....	26
I - 4 - DOSAGE DU CALCIUM	27
I - 4.1. - Méthode spectrophotométrique	27
I - a - Définition	27
b - Principe	27
I - 4.2. - Méthode complexométrique de Tronchet	28
a - Définition	28
b - Principe	28
c - Réactifs	28
d - Techniques	28
e - calcul	29

CHAPITRE II - RESULTATS DES INTOXICATIONS DES.....	
OREILLETES ISOLEES	30
II - 1 - ENREGISTREMENTS TEMOINS	30
II - 1.1. - Les amplitudes	30
II - 1.2. - Les fréquences	30
II - 2 - ACTION DU MFA SANS INCUBATION PREA-	
LABLE.....	32
II - 2.1. - Coeur A _I	33
II - 2.2. - Coeur A _{II}	33
II - 2.3. - Coeur A _{III}	35
II - 2.4. - Coeur A _V	35
II - 2.5.- Coeur A _{IV}	36
II - 2.6. - Coeur A _{VI}	36
II - 3 - ACTION TOXIQUE DU MFA/INCUBATION	
PREALABLE DU MFA AVEC LE RINGER ...	38
II - 3.1. -Action du MFA incubé sur les	
amplitudes	39
II - 3.2. - Action du MFA sur les fréquences	42
II - 4 - QUELQUES ELEMENTS DE COMPARAISON	
DE L'ACTION DU MFA SUR LES LOTS... 43	
A - B - et D	
II - 4.1. - Variations des amplitudes	43
II - 4.2. - Variations des fréquences.....	47
II - 4.3: - Délai d'arrêt du coeur.....	48
II - 5 - RESULTATS DU DOSAGE DU CALCIUM	48
II - 5.1. - Méthode spectrophotométrique ...	49
II - 5.1.1. - Courbe étalon	49
a - Préparation de l'étalon de calcium	
100 mg/l	49
b - Dilution de la solution étalon	
II - 5.1.2. - Dosage du calcium dans le Ringer	50
II - 5.2. - Méthode complexométrique de	
Tronchet	50
II - 5.2.1. - Dosage du calcium étalon	
(Ca CO ₃ 100 mg/l)	51
II - 5.2.2. - Dosage du liquide de Ringer ...	51
II - 5.2.3. - Teneurs en Ca ⁺⁺ des liquides ..	51
physiologiques	

TROISIEME PARTIE : ESSAI IN VITRO D'UN TRAITEMENT DE L'INTOXICATION : RESULTATS	54
INTRODUCTION	55
CHAPITRE I - RECHERCHE D'UN EFFET THERAPEUTIQUE DE L'ADRENALINE CONTRE LE MFA (LOT A)	56
I - 1 - ACTION TEMOIN DE L'ADRENALINE	56
I - 2 - ACTION DE L'ADRENALINE SUR LE MFA	56
I - 2.1. - Coeur A _I et Coeur A _{II}	56
I - 2.2. - Coeur A _{III}	57
I - 2.3. - Coeur A _{IV}	62
I - 3 - ACTION DE L'ADRENALINE SUR LE MFA : ADJONCTION SANS LAVAGE	65
I - 3.1. - Coeur A _V	65
I - 3.2. - Coeur A _{VI}	68
CHAPITRE -II - ACTION DE L'ADRENALINE SUR LE MFA PREALABLEMENT INCUBE	72
II - 1 - ADJONCTION TARDIVE DE L'ADRENALINE	72
II - 1.1. - Coeur B ₂ I	72
II - 1.2. - Coeur B ₀ 0	75
II - 1.3. - Coeur B ₁ I	76
II - 1.4. - Coeur B ₁ III	76
II - 2 - ADJONCTION PRECOCE DE L'ADRENALINE	77
II - 2.1. - Coeur B ₁ IV	77
II - 2.2. - Coeur B ₀ I	80
II - 2.3. - Coeur B ₁ V	80
II - 2.4. - Coeur B ₂ II	82
CHAPITRE III - ADJONCTION SIMULTANEE DU MFA ET DE L'ADRENALINE	85
III - 1 - Coeur C _I	85
III - 2 - Coeur C _{II}	85
III - 3 - Coeur C _{III}	87
III - 4 - Coeur C _{IV}	87
III - 5 - Coeur C _V	89

	Pages
CHAPITRE IV - ACTION DE L'ISOPRENALINE.....	90
CONCLUSION	92
CHAPITRE V - DISCUSSIONS.....	92
V - 1 - THEORIE DE PETERS (SYNTHESE LETHALE)	92
V - 1.1. - Formation de l'acide monofluorocitrique ..	92
V - 1.2. - Inhibition de l'acomitase	95
V - 2 - THEORIE HYPOCALCEMIANTE DU MFA	96
V - 3 - RESULTATS DE NOS TRAVAUX	97
CONCLUSION GENERALE	100

Le Candidat

Vu

LE DIRECTEUR
de l'Ecole Inter-Etats des
Sciences et Médecine Vétérinaire

LE PROFESSEUR RESPONSABLE
De l'Ecole Inter-Etats des Sciences
et Médecine Vétérinaires

Vu

LE DOYEN
de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie

LE PRESIDENT DU JURY

Vu et permis d'imprimer _____

Dakar, le _____

LE RECTEUR PRESIDENT DU CONSEIL PROVISOIRE DE L'UNIVERSITE.

SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE DAKAR.

"Fidèlement attaché aux directives de Claude BOURGELAT, fondateur de l'Enseignement Vétérinaire dans le monde, je promets et je jure devant mes Maîtres et mes Aînés :

- D'avoir en tous moments et en tous lieux le souci de la dignité et de l'honneur de la profession vétérinaire.
- D'observer en toutes circonstances les principes de correction et de droiture fixés par le code déontologique de mon pays.
- De prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que l'on peut faire.
- De ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à la générosité de ma patrie et à la sollicitude de tous ceux qui m'ont permis de réaliser ma vocation.

Que toute confiance me soit retirée s'il advienne que je me parjure."