

Traitement d'urgence d'un empoisonnement au cholécalciférol rodenticide : conseils aux vétérinaires

 **BASF**

We create chemistry



Ce document a été préparé
pour BASF par le Veterinary
Poisons Information Service

Ce document a été initialement rédigé en anglais pour BASF par le Veterinary Poisons Information Service (VPIS). Les traductions de ce document dans d'autres langues que l'anglais sont uniquement destinées à simplifier la tâche du public non anglophone. L'exactitude ou l'exhaustivité des traductions ne sont garanties ni par BASF, ni par le VPIS. Ni BASF, ni le VPIS n'acceptent de responsabilité et déclinent toute garantie pour les dommages pouvant survenir en raison de traductions obsolètes ou incorrectes du texte original anglais. Nous nous sommes efforcés de fournir une traduction précise du matériel original en anglais ; toutefois, en raison des nuances de traduction dans une langue étrangère, de légères différences peuvent subsister. Nous vous recommandons vivement de demander la version originale en anglais de ce document en cas de questions ou de préoccupations.

Points essentiels

- Le cholécalciférol est un composé de la vitamine D. Ce n'est pas un rodenticide anticoagulant.
- En cas d'empoisonnement au cholécalciférol, les principaux risques sont une hypercalcémie et une hyperphosphatémie, qui peuvent provoquer des symptômes gastro-intestinaux, rénaux, cardiaques et neurologiques.
- La calcification des tissus est irréversible.
- Le traitement vise à contrôler la concentration de calcium avec des fluides administrés par voie intraveineuse, du furosémide, des stéroïdes, des antiémétiques, des protecteurs gastriques, un liant phosphate et un bisphosphonate.

Description du produit

BASF produit du cholécalciférol rodenticide sous la marque internationale Selontra. Selontra® est un appât rodenticide contenant du cholécalciférol (vitamine D₃) à 0,075 % (0,75 mg/g, 750 ppm). Il est disponible sous la forme d'un bloc de pâte molle semi-solide, de couleur grise à verte, avec une odeur légèrement sucrée. Chaque bloc-appât de 20 g, de forme carrée, est enveloppé dans un film rétractable en polyoléfine transparent, non absorbant et perméable aux odeurs. Chaque bloc-appât contient 15 mg de cholécalciférol.

Quantité de cholécalciférol présente dans un bloc de 20 g de Selontra® :

Grammes	Milligrammes	Microgrammes	Unités internationales
0,015 g	15 mg	15 000 µg	600 000 UI

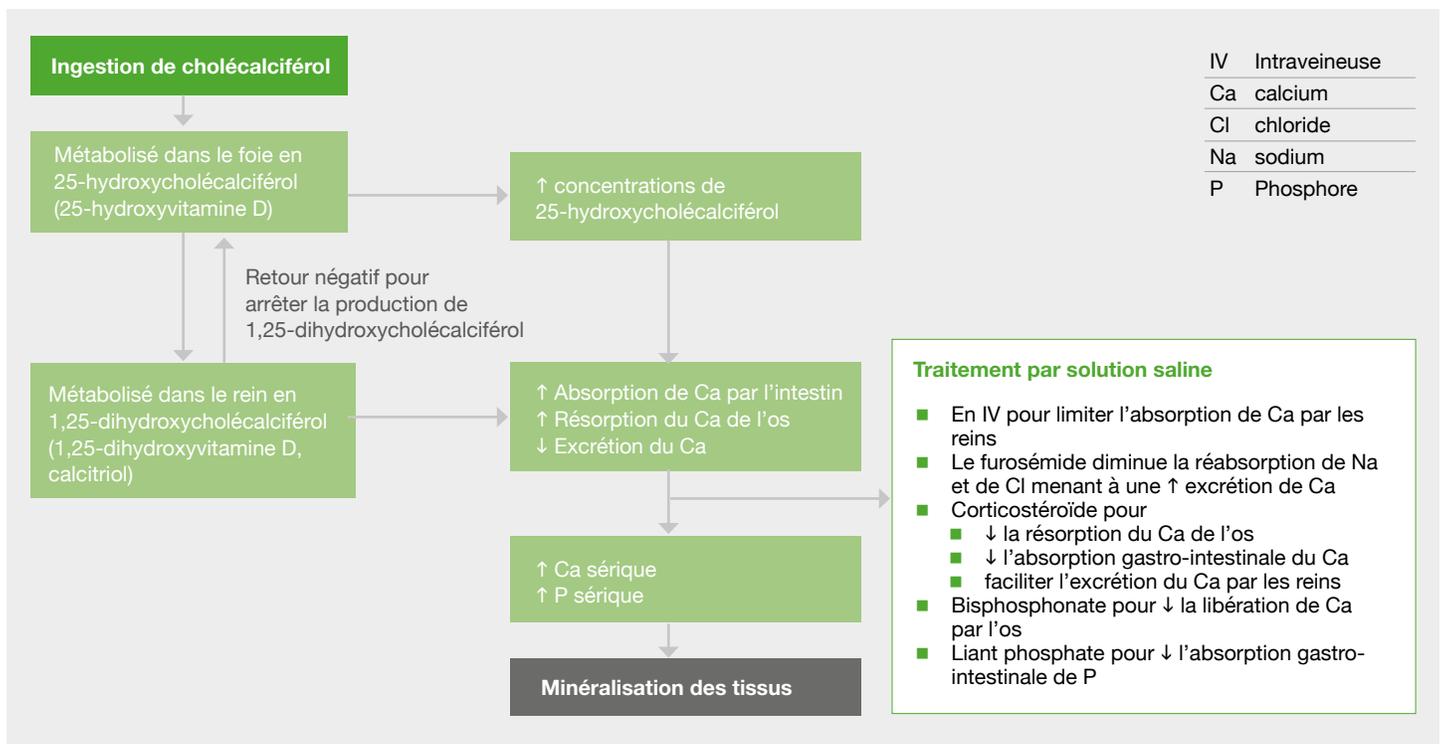
Pharmacocinétique et mécanisme de toxicité

L'absorption du cholécalciférol a lieu rapidement et se termine dès l'intestin grêle. Il est métabolisé dans le foie en 25-hydroxycholécalciférol (25-hydroxyvitamine D), qui en est le principal métabolite circulant. Son activité est limitée ; cependant, à des concentrations élevées, il peut exercer des effets métaboliques. Ce métabolite est converti par la 1 α -hydroxylase rénale en 1,25-dihydroxycholécalciférol physiologiquement actif (1,25-dihydroxyvitamine D, calcitriol). Cette activation est normalement dépendante et régulée par les concentrations plasmatiques de l'hormone parathyroïdienne, du calcium, du phosphore et du calcitriol. Quand les taux de 1,25-dihydroxycholécalciférol atteignent un certain niveau, la suite de l'activation du 25-hydroxycholécalciférol en 1,25-dihydroxycholécalciférol est supprimée par une réponse négative. Il n'y a pas de contrôle similaire sur la production de 25-hydroxycholécalciférol ; par conséquent, les concentrations de ce composé s'élèvent à un niveau où il commencera à exercer des effets semblables à ceux de l'intermédiaire actif. Le 1,25-dihydroxycholécalciférol se lie aux récepteurs de la vitamine D avec une affinité 500 fois supérieure à celle du 25-hydroxycholécalciférol et 1000 fois supérieure à celle du cholécalciférol (Gupta, 2007). Les principaux métabolites de ces voies sont principalement excrétés dans la bile et les fèces. Moins d'un tiers est excrété dans l'urine. Chez des chiens ayant reçu une dose unique de cholécalciférol (8 mg/kg), la demi-vie de 25-hydroxyvitamine D était de 29 jours (Rumbeiha *et al.*, 1999).

En cas de surdosage, le 25-hydroxycholécalciférol et, dans une moindre mesure, le 1,25-dihydroxycholécalciférol entraînent une augmentation de la résorption du calcium osseux, une augmentation de l'absorption du calcium par l'intestin, un transport intestinal du calcium et une réabsorption du calcium dans les tubules rénaux proximaux (Figure 1). Cela entraîne une hypercalcémie, une hyperphosphatémie et des effets toxiques.



Figure 1. Aperçu du mécanisme toxique du cholécalciférol en cas de surdosage.



Dose de toxicité

La sensibilité à la toxicose du cholécalciférol varie entre les individus.

- La LD₅₀ orale du cholécalciférol chez les chiens a été rapportée à 10-80 mg/kg (EU, 2018), 80 mg/kg (Gunther *et al.*, 1988) et 88 mg/kg (Marshall, 1984). Cela équivaut à 13,3-117,3 g d'appât Selontra® par kilogramme de poids corporel.
- Des signes d'intoxication peuvent survenir après l'ingestion de 0,5 mg (20 000 UI) de cholécalciférol par kilogramme de poids corporel (Peterson et Fluegeman, 2013 ; Rumbelha, 2013). Cela équivaut à 0,67 g d'appât Selontra® par kilogramme de poids corporel.
- Chez les chiens, on rapporte des décès après 2-13 mg/kg (Gunther *et al.*, 1988 ; Dorman, 1990; Talcott *et al.*, 1991 ; Rumbelha *et al.*, 1999 ; Hare *et al.*, 2000). Cela équivaut à 2,7-17,3 g d'appât Selontra® par kilogramme de poids corporel.
- Lors d'une étude expérimentale, 8 sur 10 chats ayant reçu 0,375 mg (15 000 UI)/kg/jour de cholécalciférol sont morts entre les jours 3 et 31. Le décès est survenu 1 à 2 jours après l'apparition des signes cliniques. Les deux autres chats sont restés en bonne santé (Morita *et al.*, 1995). Cette dose équivaut à 0,5 g d'appât Selontra® par kilogramme de poids corporel.
- Des intoxications sévères au cholécalciférol ont été rapportées chez les chats, mais dans la plupart des cas, la dose ingérée était inconnue (Moore *et al.*, 1988 ; Peterson *et al.*, 1991). L'ingestion aiguë de 50 g d'un autre appât à 0,075 % par un chat domestique à poils courts âgé de 6 mois s'est avérée mortelle, bien que le chat ait été présenté 4 jours après l'ingestion (Thomas *et al.*, 1990).



Empoisonnement secondaire

Le risque d'exposition secondaire au cholécalférol par ingestion d'animaux morts intoxiqués est faible.

- Douze chats, nourris avec des carcasses entières d'opossums empoisonnés au cholécalférol (avec des appâts en contenant 0,8 %) comme seul aliment pendant 5 jours consécutifs, sont restés en bonne santé avec une concentration de calcium sérique dans la plage normale ou proche de celle-ci (Eason *et al.*, 1996 ; Eason *et al.*, 2000).
- Les chiens nourris avec des rats morts après avoir ingéré un appât de cholécalférol (0,075 %) pendant 14 jours n'ont présenté aucun effet indésirable (Marshall, 1984).
- Les chiens nourris avec des opossums empoisonnés au cholécalférol (à partir d'un appât à 0,8 %) par jour pendant 5 jours ont présenté une augmentation des concentrations sériques de calcium dans la semaine suivant le début de leur consommation, et les concentrations sont restées au-dessus de la plage normale pendant encore 1 à 2 semaines. Les concentrations sériques d'urée ont également dépassé les valeurs normales au jour 4, indiquant des lésions rénales induites par la toxine ou une déshydratation secondaire due à l'anorexie. L'urée sérique est revenue à la normale au 28^e jour après l'administration. Aucun changement hématologique lié à la toxine n'a été observé, et ce parmi tous les groupes de traitement (Eason *et al.*, 2000).
- Les chiens nourris avec des opossums euthanasiés 48 heures après l'ingestion d'appât de cholécalférol (0,8 %), contenant ainsi des concentrations élevées de 25-hydroxycholécalférol et d'appât résiduel dans l'intestin, ont présenté une anorexie et divers degrés de léthargie du jour 4 au jour 14 après l'administration. Au jour 7, le poids corporel moyen avait diminué de 5 % par rapport aux valeurs avant le traitement. Tous les chiens affectés ont commencé à guérir environ 14 jours après le début de l'exposition. L'examen histopathologique a révélé une minéralisation des reins, compatible avec une toxicose du cholécalférol, chez tous les chiens euthanasiés au jour 14 qui avaient été hypercalcémiques (Eason *et al.*, 2000).

Effets cliniques

Les concentrations en calcium données sont en calcium total. Veuillez vous reporter au tableau 1 pour les valeurs de référence et au tableau 2 pour les conversions.

Tableau 1 Valeurs de référence pour le calcium et l'hypercalcémie chez les chats et les chiens

	Chien	Chat
Calcium normal total	2,2 à 2,8 mmol/l (9 à 11,5 mg/dl)	2,0 à 2,6 mmol/l (8 à 10,5 mg/dl)
Calcium ionisé normal	1,2 à 1,5 mmol/l (4,8 à 6,0 mg/dl)	1,1 à 1,4 mmol/l (4,4 à 5,6 mg/dl)
Hypercalcémie (calcium total)	> 3 mmol/l (> 12 mg/dl)	> 2,7 mmol/l (> 11 mg/dl)
Hypercalcémie (calcium ionisé)	> 1,45 mmol/l (> 5,7 mg/dl)	> 1,4 mmol/l (> 5,6 mg/dl)

Tableau 2 Conversions pour la vitamine D, le calcium et le phosphore

Vitamine D	1 mg = 41 000 UI environ 1 µg = 41 UI environ 1 UI = 0,025 µg environ
Calcium	1 mmol équivaut à 40,46 mg 1 mg équivaut à 0,025 mmol ou 25 µmol Pour convertir les mmol/l en mg/dl, divisez par 0,2495 Pour convertir les mg/dl en mmol/l, multipliez par 0,2495
Phosphore	1 mmol équivaut à 30,95 mg 1 mg équivaut à 0,032 mmol ou 32 µmol Pour convertir les mmol/l en mg/dl, divisez par 0,323 Pour convertir les mg/dl en mmol/l, multipliez par 0,323

L'apparition des effets suivant l'ingestion de cholécalférol est variable et les signes surviennent généralement dans les 12 à 36 heures.

Les premiers signes peuvent ne pas être spécifiques : polydipsie (parfois en l'absence de tout autre signe), anorexie, dépression, faiblesse, léthargie, décubitus, polyurie, polydipsie, vomissements abondants et diarrhée. Les signes deviennent plus prononcés à mesure que la concentration en calcium dépasse 3 mmol/l (12 mg/dl), ce qui se produit généralement dans un délai de 24 à 36 heures. Ils peuvent alors passer à : vomissements sévères, anorexie, constipation, ataxie, dyspnée, tachypnée, spasmes musculaires, secousses et convulsions.

Dans les cas graves, l'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie et le dépôt de calcium dans les tissus peuvent provoquer une tachycardie initiale, puis une bradycardie et une insuffisance rénale. La calcification des tissus peut provoquer des douleurs. Une hématurie et une diarrhée hémorragique peuvent survenir à la suite d'une calcification du tube digestif ; une hémorragie pulmonaire a également été signalée. Une acidose métabolique, une leucocytose et une thrombocytopenie sont parfois signalées. Des anomalies cardiaques peuvent être observées sur l'ECG (segment QT généralement raccourci, intervalle PR prolongé et arythmies ventriculaires). Une insuffisance cardiaque hypercalcémique peut survenir si la concentration sérique de calcium dépasse 3,5 mmol/l (14 mg/dl). Le décès peut survenir à la suite d'une insuffisance rénale aiguë ou d'une calcification des tissus du tube digestif, des reins ou du cœur. Un cas de calcification pulmonaire a également été signalé (Wehner *et al.*, 2013).

Les animaux qui ne meurent pas dans la phase aiguë de l'intoxication par le cholécalférol peuvent développer une insuffisance rénale chronique due à la calcification des reins.



Diagnostic

- Une concentration sérique totale de calcium supérieure à 3 mmol/l (12 mg/dl) est caractéristique de la toxicose du cholécalférol.
- L'anorexie est un signe précoce d'augmentation de la concentration de calcium dans le sang.
- La calciurie est également un signe précoce courant, mais elle est souvent manquée car non mesurée systématiquement.
- De 12 à 72 heures, la concentration de phosphore (> 1,7 mmol/l ; > 5,2 mg/dl) augmente et peut précéder l'hyperkaliémie.
- Les concentrations d'urée et de créatinine sont élevées et la densité urinaire peut varier de 1,002 à 1,006.
- À mesure que l'affection progresse, les rayons X peuvent montrer une minéralisation de l'estomac, de la partie supérieure du tube digestif et d'autres tissus.

Des diagnostics différentiels d'hypercalcémie sont présentés dans la boîte 1.

Découvertes post-mortem

Les animaux décédés ou euthanasiés après une toxicose au cholécalférol présentent généralement des signes de déshydratation sévère, de calcification des tissus mous et des vaisseaux sanguins, des hémorragies pétéchiales, des traits pâles dans les reins, des reins tachetés, une hémorragie diffuse du tube digestif et des plaques en relief rugueuses sur l'intima des gros vaisseaux ainsi qu'à la surface des poumons et des viscères abdominaux. Les organes les plus souvent touchés par la calcification sont les reins (Morita *et al.*, 1995 ; Rumbelha *et al.*, 1999), l'estomac (Rumbelha *et al.*, 1999), le cœur (Gunter *et al.*, 1988 ; Thomas *et al.*, 1990 ; Morita *et al.*, 1995) et les poumons (Thomas *et al.*, 1990 ; Peterson *et al.*, 1991 ; Talcott and Kowitz, 1991 ; Morita *et al.*, 1995 ; Rumbelha *et al.*, 1999).

Les lésions microscopiques comprennent la minéralisation des tubules rénaux, des artères coronaires, de la muqueuse gastrique, de la plèvre pariétale, des bronchioles pulmonaires, du pancréas et de la vessie. Les tubules rénaux peuvent être dégénératifs ou nécrotiques, et le myocarde peut également présenter des signes de nécrose.

Traitement

- Le traitement vise à assurer une hydratation et un débit urinaire adéquats en contrôlant les concentrations de calcium sérique et en réduisant les concentrations de phosphore.
- Le but est de maintenir la concentration de calcium totale à < 3 mmol/l (12,5 mg/dl), le calcium ionisé à < 1,3 mmol/l (5,4 mg/dl) et le phosphore à < 2,3 mmol/l (7 mg/dl) (Dee et Hovda, 2012).
- Le traitement médicamenteux comprend une solution saline administrée en IV avec du furosémide, des stéroïdes, un antiémétique, des protecteurs gastriques, un liant phosphate et un bisphosphonate.

Décontamination de l'intestin

- Si l'animal peut être traité dans les 2 heures après l'ingestion, des vomissements peuvent être provoqués, suivis d'une administration de charbon activé (1 g/kg toutes les 4 heures) (Peterson et Fluegeman, 2013).
- De la colestyramine orale (0,3 à 1 g/kg) peut être administrée, à la place, 3 fois par jour pendant 4 jours (DeClementi et Sobczak, 2012 ; Peterson et Fluegeman, 2013).

Boîte 1. Diagnostics différentiels d'hypercalcémie

- Hyperparathyroïdie primaire
- Pseudo-hyperparathyroïdie résultant d'un lymphosarcome, d'un myélome multiple et de divers autres cancers
- Hypoadrénocorticisme
- Hémococoncentration
- Ostéomyélite
- Maladie rénale
- Empoisonnement par des raisins, des raisins secs ou des raisins de Corinthe
- Hypercalcémie idiopathique des chats
- Hypercalcémie juvénile



Surveillance - Contrôle

- La concentration sérique de calcium total doit être mesurée toutes les 12 heures au départ, puis une fois par jour pendant 4 jours ou plus (selon les signes cliniques). La concentration de calcium doit être surveillée pendant 4 jours, même lorsqu'aucun symptôme n'est présent. Si la concentration de calcium reste normale et que l'animal ne présente aucun signe après 4 jours, rien de plus n'est nécessaire (DeClementi et Sobczak, 2012).
- D'autres électrolytes (en particulier le phosphore, le potassium et le magnésium) doivent également être surveillés car une administration de liquide à long terme peut entraîner une hypokaliémie et une hypomagnésémie.
- Il est essentiel de surveiller la fonction rénale, la densité urinaire, l'équilibre hydrique et le débit urinaire. Le poids corporel doit être mesuré plusieurs fois par jour (Peterson et Fluegeman, 2013).
- Les gaz sanguins doivent être surveillés, et chez les animaux présentant des symptômes, l'ECG doit être vérifié.

Soins généraux

- Il est important d'assurer une hydratation adéquate et un bon débit urinaire aux animaux atteints de toxicose au cholécalférol.
- Des antiémétiques doivent être administrés en cas de vomissements sévères ou persistants.
- Des protecteurs intestinaux doivent être administrés pour aider à éviter des dommages à la muqueuse gastrique (tableau 3).
- Les liant phosphates tels que l'hydroxide d'aluminium peuvent être administrés chez les animaux atteints d'hyperphosphatémie.
- En cas de convulsions, du diazépam peut être administré.
- Un analgésique pourra s'avérer nécessaire.

Prise en charge de l'hypercalcémie

Si la concentration totale de calcium est supérieure à 3 mmol/l (> 12 mg/dl) ou si une dose toxique a été ingérée, une calciurèse doit être tentée.

- Les liquides administrés en IV préviennent la déplétion volémique et limitent l'absorption du calcium par les reins.
- La solution saline est préférée à d'autres liquides car elle ne contient pas de calcium, et les ions sodium améliorent l'excrétion du calcium en provoquant une diminution de la réabsorption tubulaire du calcium et une augmentation de la calciurèse (DeClementi et Sobczak, 2012). Les liquides contenant du calcium (par exemple du Ringer lactate) doivent être évités. L'administration de la solution saline (0,9 %) doit commencer avec 2 à 3 fois le taux d'entretien, et une fois l'état d'hydratation corrigé, du furosémide doit être rajouté (tableau 3).
- Le furosémide diminue la réabsorption du sodium et du chlorure dans la branche ascendante de l'anse de Henlé, ce qui augmente l'excrétion du calcium. Les diurétiques thiazidiques ne doivent pas être utilisés, car ils réduisent l'excrétion rénale du calcium. L'administration de furosémide peut s'avérer nécessaire sur une période de plusieurs jours, et il peut être préférable de passer par la suite à une administration orale. Il faut veiller à ce qu'une utilisation prolongée du furosémide ne provoque pas d'hypokaliémie. Celle-ci peut résulter d'une co-administration avec des corticostéroïdes (voir ci-dessous), et une supplémentation en potassium peut s'avérer nécessaire.
- Du bicarbonate de sodium peut devoir être administré pour corriger l'acidose métabolique, ou pour induire une alcalose légère, qui améliorerait la conversion du calcium ionisé actif en sa forme inactive non ionisée.
- Une prise en charge agressive de l'hypercalcémie peut parfois entraîner une hypocalcémie, laquelle doit alors être corrigée avec des sels de calcium oraux, si elle reste légère, ou avec du gluconate de calcium parentéral s'il s'agit d'une hypocalcémie sévère.

Corticostéroïdes

En cas de toxicose du cholécalférol, les corticostéroïdes sont recommandés car ils diminuent la résorption du calcium des os, diminuent l'absorption gastro-intestinale et favorisent l'excrétion rénale du calcium. Si des corticostéroïdes sont administrés pendant plus de 2 semaines, la dose devra diminuer peu à peu pour éviter une insuffisance corticosurrénale.



Tableau 3. Dosages des médicaments utilisés dans la prise en charge de la toxicose du cholécalférol chez les chiens et les chats

Médicament	Dosage	Notes
Calcidiurèse		
Solution saline, 0,9 %	IV, commencer avec 2 à 3 fois la dose d'entretien.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Une fois l'état d'hydratation corrigé, rajouter le furosémide
Furosémide	Dose bolus initiale de 0,66 mg/kg en bolus IV, suivie de 0,66 mg/kg/heure à taux d'injection constant.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Il peut s'avérer nécessaire d'administrer du furosémide pendant plusieurs jours et, par la suite, une administration orale peut être préférable (1 à 5 mg/kg par voie orale, 1 à 3 fois par jour). ■ Le furosémide peut s'avérer nécessaire pendant 1 à 2 semaines, après l'arrêt de la diurèse saline ; la dose pourra ensuite diminuer.
Corticostéroïde		
Prednisolone	1 à 3 mg/kg par voie orale toutes les 12 heures pendant 2 à 4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> ■ Surveiller l'hypokaliémie
Antiémétiques		
Maropitant	<i>Chiens</i> : 1 mg/kg en sous-cutané (SC) toutes les 24 h ou 2 mg/kg par voie orale toutes les 24 heures <i>Chats</i> : 1 mg/kg en SC toutes les 24 heures	
Métoclopramide	0,25 à 0,5 mg/kg par voie IV, intramusculaire (IM), SC ou orale toutes les 12 h ou 0,17 à 0,33 mg/kg par voie IV, IM, SC ou orale toutes les 8 heures.	
Protecteurs gastriques		
Famotidine	0,5 à 1,0 mg/kg par voie orale toutes les 12 à 24 heures	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lorsque des adsorbants ont été administrés, un délai de 2 heures doit être respecté avant l'administration de famotidine afin de minimiser la liaison du charbon au médicament. ■ Si du sucralfate doit être administré, un délai de 2 heures doit être respecté avant l'administration de famotidine.
Cimétidine	<i>Chiens</i> : 5 à 10 mg/kg par voie orale, IV ou IM toutes les 8 heures <i>Chats</i> : 2,5 à 5 mg/kg par voie orale, IV, IM toutes les 12 heures	<ul style="list-style-type: none"> ■ Si des adsorbants ont été administrés, les voies parentérales doivent être utilisées dans les étapes initiales. ■ Si l'administration doit se faire par voie IV, l'injection en IV doit être lente et durer plus de 30 minutes afin de réduire les risques d'hypotension et d'arythmies. ■ Si du métoclopramide a été administré, ou si du sucralfate doit être administré, un délai de deux heures doit être respecté avant l'administration de cimétidine.
Ranitidine	<i>Chiens</i> : 2 mg/kg par IV ou SC lente, ou par voie orale toutes les 8 à 12 heures <i>Chats</i> : 2 mg/kg à taux d'injection constant, 2,5 mg/kg par IV lente toutes les 12 h, 3,5 mg/kg par voie orale toutes les 12 heures	<ul style="list-style-type: none"> ■ Si des adsorbants ont été administrés, les voies parentérales doivent être utilisées dans les étapes initiales. ■ Si du métoclopramide a été administré, ou si du sucralfate doit être administré, un délai de deux heures doit être respecté avant l'administration de ranitidine.
Oméprazole	<i>Chiens</i> : 0,5 à 1,5 mg/kg par voie IV ou orale toutes les 24 heures <i>Chats</i> : 0,75 à 1 mg/kg par voie orale toutes les 24 heures	
Prise en charge de l'hypercalcémie		
Administer l'un des médicaments suivants. Un bisphosphonate est recommandé (DeClementi et Sobczak, 2012), en général du pamidronate.		
Pamidronate (le plus souvent utilisé)	<i>Chiens</i> : 1,3 à 2 mg/kg, dilués dans une solution saline à 0,9 % et administrés pendant 2 à 4 heures par voie IV <i>Chats</i> : 1 à 2 mg/kg par voie IV pendant 4 heures	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ne pas administrer avec de la calcitonine. ■ Doit réduire la concentration de calcium dans les 24 à 48 heures. ■ Les chiens atteints d'hypercalcémie réfractaire peuvent avoir besoin d'un seul nouveau traitement 5 à 7 jours plus tard. ■ Des doses élevées de pamidronate (> 10 mg/kg) peuvent entraîner une néphrotoxicité.
Clodronate	<i>Chiens</i> : 5-14 mg/kg par IV lente pendant au moins 2 heures. Le produit peut être dilué dans une solution saline à 0,9 % (Ulutas <i>et al.</i> , 2006) OU administré par voie orale à hauteur de 10 à 30 mg/kg toutes les 8 à 12 heures. <i>Chats</i> : aucune donnée disponible.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ne pas administrer avec de la calcitonine. ■ Le clodronate doit être administré au moins une heure après les repas et au moins 2 heures avant ou après l'administration de cimétidine.
Calcitonine	4 à 7 UI/kg par voie SC toutes les 6 à 8 heures.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ne pas administrer avec du bisphosphonate. ■ Doit être poursuivi jusqu'à ce que la calcémie se stabilise à < 3 mmol/l (< 12 mg/dl) (peut être de 3 à 4 semaines, car la calcitonine a une demi-vie courte chez le chien). ■ Les animaux peuvent devenir réfractaires au traitement. ■ L'anorexie et les vomissements sont des effets secondaires courants. ■ Les chiens retrouvent généralement leur appétit environ 18 heures après l'arrêt de l'administration de calcitonine (Hare <i>et al.</i>, 2000).
Autres médicaments		
Diazépam	0,5 à 1,0 mg/kg par voie IV, répété toutes les 10 minutes, jusqu'à 3 fois si nécessaire.	

CRI, taux d'injection constant (Continuous Rate Infusion) ; IM, intramusculaire ; IV, intraveineuse ; SC, sous-cutanée.



Bisphosphonates ou calcitonine

Les bisphosphonates (le pamidronate en particulier, mais parfois aussi le clodronate) ou la calcitonine peuvent être utilisés en traitement de l'hypercalcémie induite par le cholécalférol. Les bisphosphonates inhibent l'action des ostéoclastes et empêchent la libération de calcium par l'os ; ils ont été utilisés efficacement dans des cas expérimentaux (Rumbeilha *et al.*, 1999 ; Ulutas *et al.*, 2006) et cliniques (Pesillo *et al.*, 2002 ; Hostutler *et al.*, 2005) de chiens atteints de toxicose au cholécalférol. Ces médicaments sont relativement chers mais abaissent rapidement la concentration de calcium et peuvent permettre un suivi ambulatoire quotidien (Morrow et Volmer, 2002).

Si un bisphosphonate n'est pas disponible, de la calcitonine, un composé de calcitonine de saumon synthétique qui inhibe la résorption osseuse et intestinale du calcium, peut être administré. Un bisphosphonate est recommandé (DeClementi et Sobczak, 2012), car la calcitonine est moins efficace, et sa durée de vie très courte nécessite l'administration de doses répétées. Notez qu'il est possible d'administrer soit un bisphosphonate, soit de la calcitonine, mais pas les deux. L'utilisation conjointe de bisphosphates et de calcitonine, qu'ils soient administrés en même temps ou l'un après l'autre, est controversée, car les études expérimentales sur des animaux recevant les deux ont montré une efficacité inférieure aux cas où les animaux reçoivent l'un(e) ou l'autre. Chez l'homme, cependant, l'utilisation à court terme de calcitonine en association avec un bisphosphonate constitue le traitement privilégié d'une pathologie hypercalcémique requérant une intervention d'urgence (Morrow, 2001).

La diurèse saline et les autres traitements (furosémide, phosphates, stéroïdes) doivent continuer pendant le traitement par bisphosphonate ou par calcitonine.

Soins continus

- Les liquides IV doivent être poursuivis jusqu'à ce que la concentration de calcium se normalise (Peterson et Fluegeman, 2013).
- L'administration de furosémide et de prednisolone (ou d'autres corticostéroïdes) doit ensuite être poursuivie pendant encore 2 à 4 semaines en diminuant progressivement la dose. Cependant, s'il y a un risque d'hypocalcémie, ces médicaments doivent être interrompus.
- Une fois la concentration de calcium stabilisée, l'administration des liquides à l'animal peut être stoppée ; cependant, les concentrations de calcium, de phosphore, et la fonction rénale restent à surveiller. La concentration en calcium et la fonction rénale doivent être évaluées à 24, 48 et 72 heures, puis 2 à 3 fois par semaine pendant 2 semaines et, enfin, une fois par semaine pendant 2 semaines après l'arrêt du traitement. Si les concentrations d'urée et de créatinine sont élevées, un traitement conventionnel de l'insuffisance rénale est recommandé. Si le calcium commence à augmenter, la diurèse saline doit être recommencée et une autre dose de pamidronate (le cas échéant) doit être administrée.
- Un régime pauvre en phosphore et en calcium doit être administré initialement pendant 4 semaines chez les animaux atteints de toxicose au cholécalférol. La calcification des tissus mous est irréversible, mais il est conseillé de restreindre l'apport alimentaire en calcium et en multivitamines/minéraux.

Pronostic

Le résultat chez les animaux intoxiqués au cholécalférol dépend de la gravité et de la durée de l'hypercalcémie. Le pronostic des animaux présentant une toxicose aiguë au cholécalférol est généralement bon à condition que le traitement commence tôt, que les concentrations de calcium restent contrôlées et que la calcification tissulaire soit évitée. Le pronostic est réservé si les signes sont sévères ou avancés, en particulier chez les animaux présentant une calcification du tube digestif ou du tissu cardiaque. Une réduction rapide des concentrations de calcium ne conduit pas nécessairement à un résultat favorable si une minéralisation des tissus s'est déjà produite (Fan *et al.*, 1998). L'hématémèse est considérée comme un signe de mauvais pronostic, car elle indique une ulcération gastro-intestinale sévère (Rumbeilha, 2013). Les animaux gravement empoisonnés meurent généralement dans les 2 à 5 jours suivant l'apparition des signes cliniques.

Dans les cas d'animaux adultes chez qui le produit des concentrations de calcium [Ca] et de phosphore [P] (mesuré en mg/dl) dépasse 60, une minéralisation des tissus est susceptible de se produire (c'est-à-dire si la valeur [Ca] x [P] est de > 60, [Ca] et [P] étant mesurés en mg/dl). Veuillez remarquer qu'une valeur [Ca] x [P] supérieure à 70 peut s'avérer normale chez les chiots et les chatons. Les chiots sont plus sensibles à la toxicose du cholécalférol ; l'effet en est exacerbé chez eux, car le cholécalférol, très lipophile, est concentré dans le lait de leur mère (Peterson et Fluegeman, 2013). Les chiens atteints d'une maladie rénale préexistante sont plus sensibles à la toxicose du cholécalférol (Rumbeilha, 2013).

Ce document a été rédigé pour BASF par le Veterinary Poisons Information Service « VPIS » et est uniquement fondé sur l'expertise indépendante du VPIS. Ce document est fourni par BASF à titre d'information uniquement. BASF ne garantit ni l'exactitude, ni l'exhaustivité, ni la validité scientifique/vétérinaire, ni l'actualisation de son contenu. BASF n'est pas responsable du contenu ou de la mise à jour des informations fournies dans ce document.





Références

DeClementi C, Sobczak BR. Common rodenticide toxicosis in small animals. *Vet Clin Small Anim.* 2012;42:349-360.

Dee T, Hovda LR. Cholecalciferol rodenticide toxicosis. *Vet Technician.* 2012;33(1):E1-E3.

Dorman DC. Anticoagulant, cholecalciferol, and bromethalin-based rodenticides. *Vet Clin N Am: Sm Anim Pract.* 1990;20(2):339-352.

Eason CT, Wright GR, Meikle L, Elder P. The persistence and secondary poisoning risks of sodium monofluoroacetate (1080), brodifacoum, and cholecalciferol in possums. *Proc Vertebr Pest Conf.* 1996;17:54-58.

Eason CT, Wickstrom M, Henderson R, Milne R, Arthur D. Non-target and secondary poisoning risks associated with cholecalciferol. *NZ Plant Protect.* 2000;53:299-304.

Fan TM, Simpson KW, Trasti S, Birnbaum N, Center SA, Yeager A. Calcipotriol toxicity in a dog. *J Sm Anim Pract.* 1998;39:581-586.

Gunther R, Felica LJ, Nelson RK, Franson AM. Toxicity of a vitamin D3 rodenticide to dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193(2):211-214.

Gupta R. Non-anticoagulant rodenticides. In: Gupta RC (éd). *Veterinary Toxicology.* Amsterdam, Elsevier, 2007, pp.548-560.

Hare WR, Dobbs CE, Slayman KA, Kingsborough BJ. Calcipotriene poisoning in dogs. *Vet Med.* 2000;95(10):770-778.

Hostutler RA, Chew DJ, Jaeger J Q, Klein S, Henderson D, DiBartola SP. Uses and effectiveness of pamidronate disodium for treatment of dogs and cats with hypercalcaemia. *J Vet Intern Med.* 2005;19:29-33.

Marshall EF. Cholecalciferol: a unique toxicant for rodent control. *Proc 11th Vertebrate Pest Conference, 1984, paper 22.*

Moore, FM, Kudisch M, Richter K, Faggella A. Hypercalcaemia associated with rodenticide poisoning in three cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193(9): 1099-1100.

Morita T, Awakura T, Shimada A, Umemura T, Nagai T, Haruna A. Vitamin D toxicosis in cats: Natural outbreak and Experimental study. *J Vet Med Sci.* 1995;57(5):831-837.

Morrow C. Cholecalciferol poisoning. *Vet Med.* 2001;96(12):905-911.

Morrow CK, Volmer PA. Hypercalcaemia, hyperphosphataemia, and soft tissue mineralization. *Compend Contin Educ Vet.* 2002;24(5):380-388.

Pesillo SA, Khan SA, Rozanski EA, Rush JE. Calcipotriene toxicosis in a dog successfully treated with pamidronate sodium. *J Vet Emerg Crit Care.* 2002;12(3):177-181.

Peterson EN, Kirby R, Sommer M, Bovee KC. Cholecalciferol rodenticide intoxication in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1991;199(7):904-6.

Peterson ME, Fluegeman K. Cholecalciferol. *Topics Compan Anim Med.* 2013;28:24-37.

Rumbeiha WK. Cholecalciferol. In: Peterson ME, Talcott PA (eds). *Small Animal Toxicology, 3rd edition.* St Louis, Missouri, Elsevier Saunders, 2013, pp.489-498.

Rumbeiha WK, Kruger JM, Fitzgerald SD, Nachreiner RF, Kaneene JB, Braselton WE, Chiapuzio CL. Use of pamidronate to reverse vitamin D3-induced toxicosis in dogs. *Am J Vet Res.* 1999;60(9):1092-1097.

Talcott PA, Mather G, Kowitz EH. Accidental ingestion of a cholecalciferol containing rodent bait in a dog. *Vet Hum Toxicol.* 1991;33(3):252-256.

Thomas JB, Hood JC, Gaschk F. Cholecalciferol rodenticide toxicity in a domestic cat. *Aust Vet J.* 1990;67(7):274-275.

Ulutas B, Voyvoda H, Pasa S, Alingan MK. Clodronate treatment of vitamin D-induced hypercalcaemia in dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* 2006;16(2):141-145.

Wehner A, Katzenberger J, Groth A, Dorsch R, Koelle P, Hartmann K, Weber K. Vitamin D intoxication caused by ingestion of commercial cat food in three kittens. *J Feline Med Surg.* 2013;15(8):730-6.

Cet article a été rédigé par
VPIS pour BASF

Veterinary Poisons Information Service (Service d'information vétérinaire sur les poisons)

Créé en 1992, le VPIS (Veterinary Poisons Information Service, Service d'information vétérinaire sur les poisons) est un service téléphonique d'urgence de renommée internationale disponible 24 h/24 et 7 j/7. Nous fournissons des conseils de prise en charge des intoxications réelles ou suspectées chez tous les animaux. Nos membres sont des vétérinaires du Royaume-Uni et un grand nombre de cabinets vétérinaires d'autres pays. Notre équipe spécialisée de vétérinaires, de toxicologues et de chercheurs bénéficie d'une forte expérience, et nous traitons environ 14 000 cas par an.

Pour être sûrs que les informations que nous fournissons soient exactes et à jour, nous pratiquons nous-mêmes des activités de recherche. Par ailleurs, nous publions des études et des rapports dans des revues scientifiques en tirant parti de données recueillies lors de nos enquêtes, suivons les tendances en toxicologie et assurons la formation en toxicologie de vétérinaires et d'infirmières vétérinaires via des formations en ligne et en personne. Nous faisons aussi des présentations à toutes les conférences pour vétérinaires les plus importantes du Royaume-Uni. Nous avons constitué une base de données de plus de 260 000 cas et une bibliothèque exhaustive de monographies s'appuyant sur des données probantes.

VPIS gère également un deuxième service, Animal PoisonLine (APL), qui assure un triage pour les propriétaires d'animaux craignant que leur compagnon ait été exposé à quelque chose de potentiellement dangereux.

Coordonnées pour les membres VPIS:

Téléphone +44 (0)20 7305 5055 (choix 2)
E-mail admin@vpisglobal.com
Site web www.vpisglobal.com

Il est également possible de contacter VPIS au téléphone dans les pays suivants :

Australie	02 8607 8342
République d'Irlande	01 247 5171
Pays-Bas	0800 022 7529
Allemagne	0800 664 5141
Afrique du sud	0800 064 566
Nouvelle-Zélande	09 887 3026