

## PRÉSENTATIONS

---

### **Toxicologie du chocolat chez les animaux domestiques**

par Stéphane F. WINUM

Thèse Doctorat vétérinaire Fac. de Médecine de Toulouse - 1997

---

M. Marc CATSARAS. – Le mérite essentiel de ce travail est d’attirer l’attention sur un problème totalement méconnu : les dangers d’une consommation excessive de chocolat par nos animaux domestiques.

Compte tenu de la caractéristique précédente, le travail de thèse du Dr Stéphane WINUM est naturellement consacré, pour l’essentiel, à l’étude du chocolat et de ses constituants. Après un bref historique sur les origines du chocolat, dénommé “theobroma”, c’est-à-dire boisson des dieux par LIUNÉ, dans les bassins de l’Orénoque et de l’Amazone, il y a environ 6 millénaires, d’une part, et sur ses constituants d’autre part, l’auteur consacre une bonne moitié de sa thèse à une étude complète des méthylxanthines.

Les méthylxanthines, au nombre de trois : la théobromine, près de 2% dans le cacao, la plus importante, la caféine à très faible dose, et la théophylline à l’état de traces, sont les alcaloïdes du produit. Après un rappel des propriétés chimiques, sont successivement étudiés :

1. métabolisme et pharmacocinétique, en particulier les métabolites urinaires, et les facteurs qui influencent celle-ci, tels que la dose, l’heure de consommation, l’âge, des facteurs génétiques, ou divers états pathologiques ;

2. propriétés pharmacologiques et leur action sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire, les muscles lisses ou squelettiques, la diurèse ou autres effets métaboliques ;

3. bases cellulaires de l’action des méthylxanthines avec l’étude des récepteurs membranaires, des effets liés au blocage des récepteurs de l’adénosine et leurs conséquences sur le cœur, les vaisseaux, les poumons, les reins ;

4. usage thérapeutique longtemps privilégié, en particulier pour l’asthme chez les humains, mais de moins en moins désormais car d’autres molécules semblent plus efficaces.

Dans une dernière partie, l'auteur traite la toxicité des méthylxanthines, toxicité aiguë et toxicité chronique, et donne les résultats d'une étude clinique des intoxications par le chocolat chez les animaux domestiques. Les données de la littérature sont fort peu nombreuses, aussi bien chez les bovins ou les porcins, et même chez les chiens.

Par contre, les informations disponibles au Centre National d'Informations toxicologiques Vétérinaires (C.N.I.T.V.) sont particulièrement intéressantes ; elles concernent essentiellement les chiens, accessoirement les bovins, ou les chats. C'est ainsi que le tableau clinique a pu être dressé, les circonstances de l'intoxication précisées ; il s'agit la plupart du temps d'intoxications accidentelles, encore que la question "Maître à caniche - Maître à chocolat ?" méritât d'être posée.

Le traitement est uniquement et avant tout symptomatique ; la plupart des cas ont une issue favorable, mais il y a aussi parfois des cas mortels. En tout état de cause, ce genre d'intoxication existe, même si des intoxications par d'autres substances sont plus nombreuses et plus dangereuses. Il est donc important que les praticiens connaissent l'existence des intoxications par le chocolat et puissent traiter celles-ci comme il convient.

Le travail présenté est particulièrement bien documenté ; tous les aspects de la question sont abordés et exposés. Il s'agit là d'un document fort utile à l'exercice de la médecine vétérinaire et, pour ces raisons, je recommande la thèse du Dr Stéphane WINUM pour une récompense de notre Compagnie.

---

**Le diabète auto-immun (de type 1)  
Essais de modulation du diabète chez la souris  
“Non Obese Diabetic” (NOD) pendant  
la période néonatale**

par Odile SÉNÉCAT  
Thèse Doctorat vétérinaire Nantes, 1996

---

M. Henri BRUGÈRE. – Le diabète sucré est une maladie caractérisée par un état d’hyperglycémie chronique et par d’autres perturbations du métabolisme, consécutives à un déficit en insuline ou à une perturbation de l’action de cette hormone. Ses complications constituent un des tous premiers problèmes de santé publique, et, dans les pays industrialisés, c’est la troisième cause de morbidité, après le cancer et l’artériosclérose.

Le diabète de l’Homme est classé en deux grandes catégories, le type 1, qui résulte d’un déficit absolu en insuline, et le type 2 dans lequel le déficit en insuline est relatif, ou dans lequel l’action de l’hormone est perturbée.

Dans le diabète de type 1, la carence en insuline résulte d’une destruction des cellules bêta des îlots pancréatiques. Cette destruction peut survenir précocement, chez l’enfant, ou plus progressivement chez l’adulte. On peut alors observer une lésion pancréatique dite “insulite”, caractérisée par l’infiltration des îlots par des cellules monocyclées qui suggèrent l’intervention d’un processus auto-immun.

Du fait de la complexité de ces processus physiopathologiques, l’étude au laboratoire fait appel à des modèles animaux, parmi lesquels les bons modèles spontanés sont rares. La souris NOD (Non Obese Diabetic) est considérée comme le meilleur modèle spontané de diabète insulino-dépendant auto-immun. Les sujets de la souche entretenue à l’École de Nantes présentent les premiers signes de glycosurie à l’âge de 80 jours. A l’âge d’un an, 65 % des femelles et 15 % des mâles sont touchés. Cette apparition clinique est précédée de l’installation d’une lésion d’insulite qui s’établit à partir du sevrage dans les deux sexes.

L’étude expérimentale réalisée par Madame Odile SÉNÉCAT avait comme objectif d’étudier les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l’apparition du diabète de cette souris NOD. Pour cela, elle a recherché l’influence de divers facteurs susceptibles de faire varier le cours de la maladie, d’une part en modifiant l’état fonctionnel de la cellule bêta par l’utilisation de substance insulino-sécrétrices, le glucose et l’arginine, d’autre part en inhibant les processus immunitaires grâce à un immuno-suppresseur, la cyclosporine A. Les essais consistaient à administrer ces

facteurs métaboliques et immuno-suppresseurs à des souris en période néonatale.

Au cours de cette étude, les paramètres pris en compte ont été l'incidence cumulée du diabète, l'incidence cumulée des lésions d'insulite, le phénotype des splénocytes, la fonction lymphocytaire et l'expression des antigènes cibles des anticorps anti-cellules d'îlots. Une fois réalisée la stimulation insulino-sécrétrice au cours de la première semaine de la vie prise comme période de référence, les paramètres immunologiques et l'incidence de l'insulite étaient étudiés à l'âge de deux mois. La survenue du diabète était recherchée par la détection périodique de la glycosurie.

Les résultats permettent de mettre en évidence que l'injection de glucose et d'arginine dans la période néonatale réduit l'âge d'apparition du diabète chez les femelles (3 mois au lieu de 5 normalement). Cet effet n'est pas observé chez les mâles. Le traitement par la cyclosporine A produit une accélération du processus, qui apparaît plus tôt, touche une proportion plus grande de femelles et affecte aussi les mâles.

L'examen des lésions d'insulite conduit à des résultats très comparables, le score de gravité des lésions étant significativement plus marqué chez les femelles ayant reçu les injections de glucose et d'arginine. Le traitement par la cyclosporine produit une élévation de ce score, surtout chez les femelles, conforme à l'accélération observée dans l'évolution de la maladie chez les femelles traitées.

Il n'a pas été observé, à l'âge de deux mois, de modification de l'index de prolifération des splénocytes ou de leur phénotype entre les témoins et les traités. Le traitement par la cyclosporine A se traduit à 7 jours comme à deux mois par une inhibition de la prolifération des splénocytes. L'étude des phénotypes par cytométrie de flux permet de caractériser les effets d'inhibition de la maturation des lymphocytes T.

Les antigènes cibles des anticorps anti-cellules d'îlots (ICA) présentent une légère élévation chez les souris des deux sexes qui ont reçu l'injection de glucose et d'arginine. Les souris traitées par la cyclosporine A présentent une réduction de l'expression de ces antigènes.

L'influence de la cyclosporine, qui aggrave la maladie chez le jeune, serait une conséquence de son effet d'inhibition de la maturation des lymphocytes T, qui favoriserait l'apparition de clones autoréactifs et en déprimant la fonction suppressive, d'où résulterait l'attaque auto-immune des îlots.

Ce travail réalisé au sein d'une équipe dont la réputation n'est plus à faire en matière de diabète auto-immun, témoigne d'une parfaite maîtrise des techniques modernes de l'exploration de l'immunité, conduisant à un travail de grande qualité. Ce document mérite d'être retenu pour une récompense de notre compagnie.

---