



**HAL**  
open science

# Intoxication par l'urée chez les bovins : analyse de la base de données du CAPAE-OUEST

Arnaud Boucard

► **To cite this version:**

Arnaud Boucard. Intoxication par l'urée chez les bovins : analyse de la base de données du CAPAE-OUEST. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04120208

**HAL Id: dumas-04120208**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04120208v1>**

Submitted on 7 Jun 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Oniris - École Nationale Vétérinaire de Nantes, Agroalimentaire et de l'Alimentation**

ANNÉE 2023 - Thèse n°11

# **INTOXICATION PAR L'URÉE CHEZ LES BOVINS : ANALYSE DE LA BASE DE DONNÉES DU CAPAE-OUEST**

## **THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université

de Nantes le 25 mai 2023

par

**Arnaud BOUCARD**

Sous la direction de

**Madame Martine KAMMERER**

**Président du jury** : Monsieur Hervé POULIQUEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantiques - ONIRIS

**Membres du jury** : Madame Martine KAMMERER, Professeur émérite à l'École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantiques - ONIRIS

Madame, Meg-Anne MORICEAU, Chargée d'Enseignement et de Recherche

Contractuel

**ONIRIS - ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,  
AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION**

Site de la Chantrerie

Route de Gachet

44307 Nantes Cédex 3







**Oniris - École Nationale Vétérinaire de Nantes, Agroalimentaire et de l'Alimentation**

ANNÉE 2023 - Thèse n°11

# **INTOXICATION PAR L'URÉE CHEZ LES BOVINS : ANALYSE DE LA BASE DE DONNÉES DU CAPAE-OUEST**

## **THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université

de Nantes le 25 mai 2023

par

**Arnaud BOUCARD**

Sous la direction de

**Madame Martine KAMMERER**

**Président du jury** : Monsieur Hervé POULIQUEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantiques - ONIRIS

**Membres du jury** : Madame Martine KAMMERER, Professeur émérite à l'École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantiques - ONIRIS

Madame, Meg-Anne MORICEAU, Chargée d'Enseignement et de Recherche

Contractuel

**ONIRIS - ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,  
AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION**

Site de la Chantrerie

Route de Gachet

44307 Nantes Cédex 3





## Département **BPSA** Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment

Responsable : **Emmanuel JAFFRES** – Adjointe : **Frédérique NGUYEN**

Nutrition et Endocrinologie		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (PR émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie		
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC) Emmanuel JAFFRES (MC)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	

## Département **SAESP** Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : **Raphaël GUATTEO** – Adjoint : **Jean-Michel CAPPELIER**

Elevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr) Lucile MARTIN (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (MC HDR) Aurélien MADOUASSE (MC) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR) Sofia STRUBBIA (MC)

## Département **DSC** Sciences cliniques

Responsable : **Catherine IBISCH** – Adjoint : **Marion FUSELLIER**

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (MC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMSTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (MC HDR) Catherine IBISCH (MC) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (MC HDR)

## Département **GPA** Génie des procédés alimentaires

Responsable : **Sébastien CURET-PLOQUIN** – Adjointe : **Vanessa JURY**

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (MC HDR) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	

## Département **MSC** Management, statistiques et communication

Responsable : **Samira ROUSSELIERE** – Adjointe : **Véronique CARIOU**

Mathématiques, statistiques, informatique	El Mostafa QANNARI (Pr émérite) Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Économie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé

Pr : Professeur

MC : Maître de Conférence

MCC : MC contractuel

PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole

PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole

HDR : Habilité à Diriger des Recherches

CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel

Ens.Cont. : Enseignant Contractuel



La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : Arnaud Paul Éric Boucard
- Année de soutenance : 2022
- Titre de la thèse : Intoxication du bovin par l'urée : analyse de la base de données du CAPAE-Ouest
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes
- École de soutenance : École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique.
- Nombre de pages : 174 p.

## **TABLE DES MATIÈRES**

<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	11
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	13
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES</b> .....	14
<b>INTRODUCTION</b> .....	15
<b>PREMIÈRE PARTIE. L'URÉE : PRÉSENTATION, MÉTABOLISME, UTILISATIONS ET TOXICOLOGIE</b> .....	16
I) Présentation de l'urée .....	17
1. Historique.....	17
1.1. Historique des recherches sur les protéines.....	17
1.2. Historique des recherches sur l'urée .....	18
1.3. Historique des recherches sur le microbiote des ruminants .....	18
2. Structure .....	19
3. Propriétés physiques et chimiques.....	20
II) Métabolisme de l'urée .....	22
1. Absorption, résorption et origine.....	23
1.1. Absorption, résorption et origine de l'urée .....	23
1.2. Origine de l'ammoniac .....	23
2. Métabolisme .....	24
2.1. Métabolisme de l'urée exogène .....	24
2.2. Métabolisme de l'ammoniac.....	25
3. Distribution et élimination.....	26
3.1. Distribution et élimination de l'urée endogène.....	26
3.2. Distribution et élimination de l'urée exogène .....	27
3.3. Distribution et élimination de l'ammoniac .....	28
III) Utilisations de l'urée.....	29
1. Synthèse chimique .....	29
2. Utilisation de l'urée.....	30
2.1. Alimentation.....	30
2.1.1. Description de l'alimentation des ruminants .....	30
2.1.2. Importance de la flore bactérienne du rumen .....	31
2.1.3. Intérêt nutritionnel de l'urée.....	32
2.1.4. Utilisation correcte de l'urée dans l'alimentation bovine.....	33
2.2. Fertilisation.....	35

2.3. Autres utilisations.....	37
IV) Toxicologie.....	39
1. Sources et circonstances d'intoxication.....	39
2. Facteurs favorisants .....	40
3. Pathogénie de l'accumulation d'ammoniac .....	41
4. Doses toxiques .....	43
5. Tableau clinique .....	44
5.1. Intoxication aiguë .....	44
5.2. Intoxication subaiguë .....	45
5.3. Intoxication au long terme .....	45
6. Tableau lésionnel .....	46
6.1. Autopsie.....	46
6.2. Histologie.....	47
7. Diagnostic.....	48
7.1. Commémoratifs.....	48
7.2. Examen clinique .....	48
7.3. Examens complémentaires .....	48
7.4. Diagnostic analytique et toxicologique .....	49
7.5. Diagnostic différentiel .....	50
8. Traitement.....	51
8.1. Traitement spécifique .....	51
8.2. Traitement éliminatoire .....	51
8.3. Traitement symptomatique .....	52
<b>DEUXIÈME PARTIE. ANALYSE DES DONNÉES DU CAPAE-OUEST.....</b>	<b>53</b>
I) Objectifs de l'étude .....	53
II) Matériel et Méthodes .....	54
1. Matériel.....	54
1.1. Présentation du CAPAE-Ouest .....	54
1.2. Missions du CAPAE-Ouest .....	55
1.3. Fonctionnement .....	56
1.4. Base de données du CAPAE-Ouest.....	57
2. Méthode.....	60
2.1. Période d'étude.....	60
2.2. Sélection des cas et tri des données .....	60
2.2.1. Recherche des cas .....	60

2.2.2. Informations étudiées .....	60
2.2.3. Rappel des cas du CAPAE-Ouest.....	62
2.3. Analyse statistique .....	62
3. État des lieux du CAPAE-Ouest .....	63
3.1. Évolution du nombre d'appels au cours du temps .....	63
3.2. Répartition mensuelle du nombre d'appels .....	65
3.3. Répartition géographique du nombre d'appels.....	67
3.4. Répartition par demandeur.....	69
3.5. Répartition en fonction des espèces.....	71
3.6. Répartition par toxique .....	73
3.7. Répartition selon le score d'imputabilité.....	75
3.8. Répartition par symptôme .....	77
3.9. Répartition selon le score du PSS.....	79
III) Résultats de l'analyse des données sur l'urée .....	81
1. Étude épidémiologique .....	81
1.1. Étude générale des appels .....	82
1.1.1. Évaluation annuelle .....	82
1.1.2. Distribution mensuelle .....	84
1.1.3. Répartition géographique.....	87
1.1.4. Qualité des appelants .....	89
1.2. Étude spécifique sur les bovins .....	90
1.2.1. Part des bovins dans les intoxications à l'urée.....	90
1.2.2. Répartition selon l'âge, le poids et le sexe .....	91
1.2.3. Répartition selon la race.....	93
1.2.4. Certitudes de l'exposition.....	95
1.2.5. Sources et circonstances d'exposition .....	96
1.3. Résumé de l'étude épidémiologique .....	99
2. Étude clinique.....	100
2.1. Imputabilité .....	101
2.2. Motif d'appel.....	104
2.3. Nombre d'individus exposés, atteints et décédés .....	106
2.4. Symptomatologie .....	112
2.4.1. Tableau clinique.....	112
2.4.2. PSS .....	116
2.4.3. Dose ingérée .....	119

2.4.4. Délai d'apparition des symptômes.....	121
2.5. Examens complémentaires .....	123
2.6. Traitements conseillés et réalisés .....	125
2.6.1. Prise en charge avant l'appel.....	125
2.6.2. Traitement proposé par le CAPAE .....	127
2.7. Évolution des cas .....	129
2.8. Résumé de l'étude clinique .....	131
IV) Discussion.....	132
1. Étude épidémiologique .....	132
1.1. Étude générale des appels .....	132
1.1.1. Évaluation annuelle .....	132
1.1.2. Distribution mensuelle .....	134
1.1.3. Répartition géographique.....	135
1.1.4. Qualité des appelants .....	136
1.2. Étude spécifique sur les bovins .....	137
1.2.1. Part des bovins dans les intoxications à l'urée.....	137
1.2.2. Répartition selon l'âge, le poids et le sexe .....	138
1.2.3. Répartition selon la race.....	139
1.2.4. Certitudes de l'exposition.....	140
1.2.5. Sources et circonstances d'exposition .....	141
2. Étude clinique.....	142
2.1. Imputabilité .....	142
2.2. Motif d'appel.....	143
2.3. Nombre d'individus exposés, atteints et décédés .....	144
2.4. Symptomatologie .....	147
2.4.1. Tableau clinique.....	147
2.4.2. PSS .....	151
2.4.3. Dose ingérée .....	152
2.4.4. Délai d'apparition des symptômes.....	153
2.5. Examens complémentaires .....	155
2.6. Traitements conseillés et réalisés .....	156
2.7. Évolution des cas .....	157
3. Limites de notre étude rétrospective .....	159
3.1. Biais par l'éleveur .....	159
3.2. Biais par le vétérinaire.....	159

3.3. Biais par le répondeur .....	159
3.4. Biais des tests statistiques.....	160
3.5. Biais d'effectif sur la quantité d'information .....	160
3.6. Biais d'échantillonnage .....	160
3.7. Biais sur la médecine individuelle .....	160
<b>CONCLUSION</b> .....	161
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	162
ANNEXE 1 : LISTE DES SYMPTÔMES PAR CATÉGORIES DE LA FIGURE 20 ET DE LA FIGURE 21 .....	165
ANNEXE 2 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DES APPELS IMPLIQUANT L'URÉE CHEZ LES AUTRES ESPÈCES .....	168
ANNEXE 3 : MÉTHODOLOGIE POUR LA RÉALISATION DE LA FIGURE 42 ET DU TABLEAU 9..	169
ANNEXE 4 : MÉTHODOLOGIE POUR LA RÉALISATION DU TABLEAU 11.....	170
ANNEXE 5 : EXEMPLES DE FICHES. ....	171
RÉSUMÉ .....	174
MOTS CLÉS.....	174

## **TABLE DES FIGURES**

Figure 1 : Structure chimique 2D et 3D de l'urée <sup>1</sup> .....	19
Figure 2 : Devenir de l'azote ingéré et cycle de l'urée <sup>1 2 4 7 8</sup> .....	22
Figure 3 : Cycle de Krebs-Henseleit (selon Amanda S.) <sup>6</sup> .....	25
Figure 4 : Cycle de l'azote (selon le site internet le site de Benjamin Lisan) <sup>18</sup> .....	36
Figure 5 : Fiche informatique vierge issue de la base de données du CAPAE .....	59
Figure 6 : Illustration de la démarche de recherche de cas dans la base de données du CAPAE .....	61
Figure 7 : Répartition annuelle des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	64
Figure 8 : Répartition annuelle des appels concernant les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	64
Figure 9 : Répartition mensuelle des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	66
Figure 10 : Répartition mensuelle des appels concernant les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	66
Figure 11 : Répartition géographique des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	67
Figure 12 : Répartition géographique des appels concernant les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	68
Figure 13 : Répartition par demandeur des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	70
Figure 14 : Répartition par demandeur des appels concernant les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	70
Figure 15 : Répartition en fonction des espèces des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	72
Figure 16 : Répartition par toxique des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	74
Figure 17 : Répartition par toxique des appels concernant les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	74
Figure 18 : Répartition par seuil d'imputabilité des appels concernant l'ensemble des toxiques de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	76
Figure 19 : Répartition par seuil d'imputabilité des appels concernant l'ensemble des toxiques des bovins de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	76
Figure 20 : Répartition des symptômes par catégorie des appels concernant l'ensemble des appels de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	78
Figure 21 : Répartition des symptômes par catégorie des appels concernant les bovins de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	78
Figure 22 : Répartition par score du PSS des appels concernant l'ensemble des toxiques de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	80
Figure 23 : Répartition par score du PSS des appels concernant l'ensemble des toxiques des bovins de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021 .....	80
Figure 24 : Nombre d'appels annuels totaux au cours du temps impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	83
Figure 25 : Répartition mensuelle des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	85

Figure 26 : Répartition géographique des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	88
Figure 27 : Répartition par demandeur des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	89
Figure 28 : Répartition par espèce des appels impliquant l'urée enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	90
Figure 29 : Répartition par âge des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	91
Figure 30 : Répartition par race des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	93
Figure 31 : Répartition par type de race des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	94
Figure 32 : Répartition par certitude de l'exposition des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	95
Figure 33 : Répartition par circonstance de l'exposition des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	98
Figure 34 : répartition par seuil d'imputabilité des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	102
Figure 35 : Répartition par motif d'appel des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	105
Figure 36 : Diagramme en boîte du nombre probable de bovins exposés par l'urée enregistré dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	106
Figure 37 : Diagramme en boîte du nombre probable de bovins atteints par l'urée enregistré dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	107
Figure 38 : Diagramme en boîte du nombre probable de bovins décédés par l'urée enregistré dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	108
Figure 39 : Répartition par seuil de pourcentage du nombre de bovins atteints sur le nombre de bovins exposés d'intoxication par l'urée sur les bovins exposés enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	109
Figure 40 : Répartition par seuil de pourcentage du nombre de bovins décédés sur le nombre de bovins exposés d'intoxication par l'urée sur les bovins exposés enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	110
Figure 41 : Répartition par seuil de pourcentage du nombre de bovins décédés sur le nombre de bovins atteints d'intoxication par l'urée sur les bovins atteints enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	111
Figure 42 : Répartition des symptômes par catégorie des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	113
Figure 43 : Répartition par score du PSS des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	118
Figure 44 : Répartition par dose des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	120
Figure 45 : Répartition des prises en charge par le vétérinaire avant appel des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	126
Figure 46 : Répartition des catégories des suivis des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	130



## **TABLE DES TABELAUX**

Tableau 1 : Valeurs des propriétés physiques et chimiques de l'urée <sup>1 6</sup> .....	20
Tableau 2 : Valeurs des informations spectrales de l'urée <sup>1</sup> .....	20
Tableau 3 : Signification du score du PSS.....	58
Tableau 4 : Signification des différents paramètres de l'imputabilité.....	58
Tableau 5 : Score défini en fonction de l'imputabilité du toxique.....	58
Tableau 6 : Répartition des appels probables en fonction de la période et de la circonstance d'exposition .....	86
Tableau 7 : Répartition par poids des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	92
Tableau 8 : Répartition par sexe des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 .....	92
Tableau 9 : Résumé des symptômes des données du CAPAE entre 1992 et 2022 des appels probables impliquant l'urée chez les bovins.....	115
Tableau 10 : Répartition des appels probables en fonction du PSS et de la dose ingérée....	120
Tableau 11 : Résumé des symptômes par délai d'apparition des données du CAPAE entre 1992 et 2022 des appels probables impliquant l'urée chez les bovins .....	122
Tableau 12 : Résumé des traitements proposés par le CAPAE au vétérinaire des appels probables de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 des appels probables impliquant l'urée chez les bovins.....	128

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES**

$\mu$  : Moyenne

$\sigma$  : Écart-type

$\sigma^2$  . Variance

AA : Acide aminé

ANP : Azote Non Protéique

CAPAE-Ouest : Centre Antipoison Animal et Environnemental de l'Ouest

IQ : interquartile

$\text{NH}_3$  : Ammoniac

NP : Non précisé

Q1 : 1<sup>er</sup> quartile

Q3 : 3<sup>e</sup> quartile

## **INTRODUCTION**

Depuis le XIXe siècle, l'augmentation de la population mondiale provoque une hausse des besoins humains face aux ressources limitées. Pour répondre aux besoins, des chercheurs ont démontré que l'urée pouvait être utilisée pour remplacer une partie de la source azotée dans les rations des ruminants et être utilisée comme fertilisant dans les champs.

Cependant, l'utilisation d'urée peut se révéler dangereuse pour les bovins. En effet, une intoxication peut se produire lors d'une erreur de dosage dans la ration, lors d'un accès accidentel à son lieu de stockage, ou lorsque l'abreuvoir ou les parcelles se retrouvent avec une concentration d'urée trop importante.

L'intoxication à l'urée est une affection peu courante et souvent fatale, qui est peu documentée. Ainsi, l'objectif de cette étude est de réaliser une synthèse et une analyse des données des appels reçus au Centre Anti Poison Animal et Environnemental de l'Ouest (CAPAE-Ouest), afin de faire un bilan des données sur le plan épidémiologique et clinique.

Dans un premier temps, nous présenterons les connaissances théoriques sur l'urée, sur son métabolisme, ses différentes utilisations et sa toxicologie. Puis, un point particulier sur le fonctionnement du CAPAE-OUEST et sur la méthodologie de l'étude sera abordé. Ensuite, les résultats de l'analyse de la base de données du CAPAE-OUEST portant sur l'intoxication par l'urée chez les bovins seront présentés. Pour terminer, ces résultats seront discutés et comparés entre eux avec les études cliniques retrouvées dans la littérature.

## **PREMIÈRE PARTIE. L'URÉE : PRÉSENTATION, MÉTABOLISME, UTILISATIONS ET TOXICOLOGIE**

L'urée est une substance cristalline incolore et inodore présente naturellement chez les tétrapodes dans le sang à l'exception de certaines espèces. Ses principaux synonymes sont « carbamide », « carbonyldiamide » et « isourée ». <sup>1</sup> Sa formule chimique est  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ . <sup>2</sup> L'urée possède plusieurs domaines d'application, dont les deux principaux sont :

- **Métabolite** : L'urée est produite par le foie à partir de la dégradation des protéines et elle est éliminée par les reins. <sup>3</sup> Ainsi dans le diagnostic médical, l'augmentation de sa concentration sanguine signifie un régime riche en protéines ou une atteinte rénale tandis que sa diminution montre une atteinte hépatique. <sup>3</sup> La molécule étant non toxique, elle le devient lorsqu'elle est hydrolysée en ammoniac. C'est pourquoi les cas d'intoxication sont majoritairement rencontrés chez les ruminants, puisque ceux-ci ont la particularité d'avoir un microbiote digestif capable de digérer l'azote non protéique (ANP). <sup>2</sup>
- **Produit de fabrication** : sa synthèse permet une utilisation dans de nombreux domaines, dont principalement l'agriculture avec l'utilisation d'engrais dans les champs de culture ou de suppléments protéiques dans la ration des ruminants. L'urée est aussi utilisée pour produire des matières plastiques en résine, pour réduire les émissions d'oxydes d'azote en automobile ou comme additif alimentaire. <sup>1</sup>

Dans cette première partie, nous allons présenter l'historique, la structure et les propriétés de l'urée. Ensuite, nous présenterons sa place dans le métabolisme des ruminants. Enfin, nous exposerons les différentes utilisations de l'urée.

## I) Présentation de l'urée

### 1. Historique

Les recherches sur l'urée prennent place au cours du XIX<sup>e</sup> siècle lors de la révolution industrielle. Avec l'augmentation de la population mondiale et l'intensification des besoins humains, la production de ressources protéiques devient insuffisante pour couvrir les besoins des industries agricoles, laitières et de bétail. Cela constitue alors le motif principal de recherche autour de l'urée. Ainsi, l'urée est ressortie comme étant la source azotée non protéique (ANP) la plus rentable sur le plan économique et celui du rendement des denrées.<sup>4</sup>

#### 1.1. Historique des recherches sur les protéines

Les travaux sur l'urée sont en étroite corrélation avec les découvertes sur les protéines, c'est pourquoi il est important de comprendre la naissance d'où naît l'intérêt pour l'utilisation de l'urée sur le bétail. Tout commence par Rutherford (1772) qui met en évidence la molécule d'azote dans l'air et Chaptal (1790) qui nomme cette molécule de gaz « azote ». <sup>4</sup>

Ensuite, Lavoisier (1790) réalise les premières expériences métaboliques avec l'azote, ce qui mène : <sup>4</sup>

- Wollaston (1810) à découvrir les premiers acides aminés. <sup>4</sup>
- Magendie (1816) a confirmé au niveau chimique que les denrées alimentaires (animales et végétales) contiennent de l'azote. Ses travaux ont permis de différencier les composants azotés et les composants non azotés sur leur valeur nutritive. <sup>4</sup>
- Braconnot (1820) à synthétiser la leucine via une hydrolyse acide de protéines. <sup>4</sup>

Plus tard, Mulder (1838) découvre les protéines et leur structure. Puis, Liebig (1842) réalise de grandes avancées sur celles-ci, ce qui en fait le père de la biochimie moderne. Après une compilation de plus de 3600 études sur l'azote par Atwater et Langworthy (1897), Willcock et Hopkins (1906) ont montré que la composition en acides aminés constitue la valeur nutritive d'une protéine. <sup>4</sup>

Par la suite, Emil Fischer (1906) et Carl Voit (1908) ont développé des méthodes permettant d'étudier efficacement le métabolisme de l'azote et donc de le comprendre. Enfin, Rose (1938) classe ensuite les acides aminés comme essentiels et non essentiels. <sup>4</sup>

## 1.2. Historique des recherches sur l'urée

L'urée a été découverte par Rouelle (1773) dans les urines avant d'être synthétisée pour la première fois sous sa forme cristalline par Forncroy et Vanquelin à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle à partir de matières organiques. Sa synthèse par le foie, son transport jusqu'aux reins où elle est éliminée ont été montrées par Prevost et Dumas (1823). C'est bien plus tard que Liebig (1842) démontre que l'urée est le produit final de la dégradation des protéines. <sup>4</sup>

Ensuite, Proust (1824) détermine sa formule chimique et propose des méthodes d'analyses, ce qui permet à Wohler (1828) de synthétiser l'urée à partir de substances inorganiques. <sup>4</sup>

Dans les années 1970-1980, les études sur l'urée visent à une amélioration de la technicité d'élevage. Les recherches portent notamment sur l'effet de l'urée sur la matière sèche, la fermentation ruminale ou la production laitière, mais aussi sur les paramètres de reproduction. <sup>5</sup>

## 1.3. Historique des recherches sur le microbiote des ruminants

Grâce aux découvertes sur les protéines et sur leurs rôles, des études se sont penchées sur le microbiote des ruminants afin d'en comprendre le mécanisme et d'améliorer les pratiques d'élevage. Les trois principaux chercheurs qui ont permis de créer les fondements de cette révolution sont : <sup>4</sup>

- Weiske (1879) qui découvre que l'ANP peut être transformé en azote protéique microbien dans le rumen des ruminants. <sup>4</sup>
- Zuntz et Hageman (1891) qui démontrent le rôle des micro-organismes du rumen dans la digestion et dans l'apport de nutriments à son hôte, notamment dans la digestion de la cellulose. <sup>4</sup>
- Kellner (1900) qui prouve qu'en ajoutant de l'ANP (de l'acétate d'ammonium ou de l'asparagine dans ses expériences) à la ration de moutons, leur bilan azoté est significativement meilleur. <sup>4</sup>

Cette dernière étude permet à Morgen (1907 à 1924) de montrer dans une série d'expériences que 30 à 40% des protéines de la ration des moutons pouvaient être remplacées par de l'urée. Dans le contexte de la Première Guerre Mondiale, les recherches sur l'utilisation de l'ANP dans l'alimentation des ruminants ont été accélérées par Curtis (1932) et Honcamp (1920). Ce dernier montra que l'urée pouvait être utilisée dans les rations de vache laitière. <sup>4</sup>

En 1930, c'est plus de 10 000 tonnes d'urée qui sont utilisées en Europe par an pour les ruminants. Par la suite, Barlett et Cotton (1938) montrent que pour la croissance des jeunes bovins l'utilisation de l'urée est peu pertinente. Enfin, Pearson et Smith (1943) démontrent que l'amidon est le plus efficace pour utiliser l'urée. Dès lors, l'utilisation d'urée accompagnée de maïs dans la ration des bovins à partir de cette époque. De plus, Loosli et Harris (1945), ont prouvé que le soufre est important dans la ration. En parallèle, ce n'est qu'en 1946 que l'utilisation de l'urée fut autorisée aux États-Unis pour la première fois.<sup>2 4</sup>

## 2. Structure

L'urée a pour formule chimique  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ . Sa structure est plane en phase solide tandis qu'elle est pyramidale dans la phase gazeuse.<sup>1</sup> Sa structure chimique 2D et 3D est représentée dans la Figure 1.

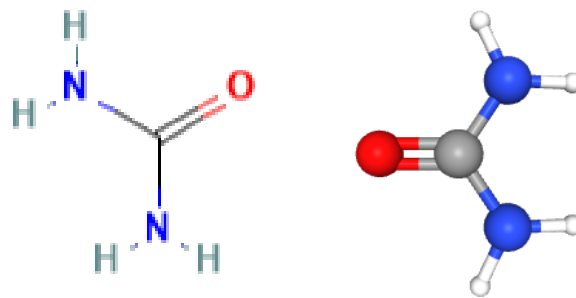


Figure 1 : Structure chimique 2D et 3D de l'urée<sup>1</sup>

### 3. Propriétés physiques et chimiques

L'urée est une substance cristalline blanche incolore, inodore (ou qui dégage parfois une très légère odeur d'ammoniac en présence d'humidité), non combustible. <sup>1</sup> Sa formule chimique est  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ , son poids moléculaire est de 60 g/mol et une mole d'urée contient 28g d'azote. <sup>2</sup> Ses propriétés physiques et chimiques sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Valeurs des propriétés physiques et chimiques de l'urée <sup>1 6</sup>

Densité	1,33g/cm <sup>3</sup> à 20°C
Poids moléculaire	60 g/mol
Quantité d'azote	28 g d'azote / mole d'urée
Point de fusion	132,7°C
Point d'ébullition	Non applicable
Point d'éclair	72,7 ±22,6°C
Solubilité	670 g/L (eau à 0°C)
Pression de vapeur d'équilibre	1,2 * 10 <sup>-5</sup> mmHg à 25 °C
Viscosité	1,78 mPa.s
pH	7,2 (10% solution aqueuse)
pKa	0.10 à 21°C
Log K <sub>ow</sub>	-1.59 à 20–25°C

Tableau 2 : Valeurs des informations spectrales de l'urée <sup>1</sup>

RMN du proton	5,78 ppm
RMN du carbone 13	0 (19); 165.48 (14); 21,74 (14,42) ppm ( <i>intensité</i> )
RMN de l'azote 15	-303 ppm
RMN de l'oxygène 17	205 ppm
Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (5 plus grands pics)	147 (100); 171 (54,75); 189 (39,24); 99 (30,43); 100 (16,92) m/z ( <i>intensité</i> )
Spectrométrie de masse en tandem (5 plus grands pics)	61.1 (100); 102.1 (2.80); 74.1 (2.60); 78.1 (1.10); 61.9 (0.30) m/z ( <i>intensité</i> )
Chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse (5 plus grands pics)	61.1 (999); 102.1 (28); 74.1 (26); 78.1 (11); 61.9 (3) m/z ( <i>intensité</i> )

Les valeurs de l'urée en termes d'informations spectrales sont résumées dans le Tableau 2. En pratique l'urée peut être détectée en laboratoire de 3 manières différentes :

- par la méthode colorimétrique <sup>1</sup>
- par la méthode enzymatique <sup>1</sup>
- par le test d'urée Merckognost <sup>1</sup>



En laboratoire d'analyse, l'identification par chromatographie (par exemple en couche mince, mais les autres types de chromatographie sont possibles) et la détermination semi-quantitative dans le modèle d'AQ SOLN sont privilégiées. <sup>1</sup> Mais ces méthodes ne sont pas réalisables sur le terrain.

Il existe des tests rapides avec l'utilisation d'acide sulfurique (en cosméto-thérapie), de l'uréase (par exemple le test uréase-bleu de bromothymol sur gélose) ou sous une lumière ultraviolette (pour détecter des taches d'urine sur les aliments par exemple). <sup>1</sup>

L'urée est utilisée dans les réactions suivantes :

- En la mélangeant avec de l'hypochlorite de sodium (ou l'hypochlorite de calcium) il est possible de former du trichlorure d'azote, qui est un produit explosif. <sup>1 6</sup>
- L'urée interagit également de manière très violente avec le perchlorate de gallium. <sup>1</sup>
- Quand on fait réagir l'urée avec du chlore, on peut former des chloramines. <sup>1</sup>
- Avec des molécules d'alcool, l'urée permet la formation des alkyl-carbamates. <sup>1</sup>
- Au moyen d'acides gras d'huile de noix de coco, on peut former des amides (avec un rendement de 90%). <sup>1</sup>
- Combinée avec du sulfoxylate de formaldéhyde de zinc, ce produit permet d'éliminer la teinture capillaire permanente. <sup>1</sup>
- Mise en réaction avec des alpha-dicétones ou des dialdéhydes, il est possible de former des hydantoïnes. <sup>1</sup>
- Il est possible d'inverser partiellement la réaction en chaîne de la méthylolamine avec de l'urée dans les processus de gélification de la colle. <sup>1</sup>
- En compagnie d'urée, la vitesse de la réaction entre les laines et les colorants réactifs est augmentée. <sup>1</sup>
- L'ammonolyse en présence du thiocyanate d'ammonium produit de la guanidine. <sup>1</sup>
- Une fois déshydratée et condensée, l'urée peut produire de la mélamine. <sup>1</sup>
- Enfin, ses propriétés permettent d'agir comme inhibiteur de décomposition du perchlorate d'ammonium. <sup>1</sup>

## II) Métabolisme de l'urée

Les études évaluant le métabolisme de l'urée exogène chez les ruminants sont peu nombreuses pour les raisons suivantes :

- Celles-ci sont difficilement réalisables, car on ne peut pas reproduire un rumen artificiel en laboratoire.
- L'urée est toxique par l'intermédiaire de l'ammoniac, c'est-à-dire une fois hydrolysée. Ainsi, les études se sont plutôt intéressées à la toxicocinétique de l'ammoniac.

Le devenir dans l'organisme de l'azote sous ses différentes formes est présenté dans la Figure 2.

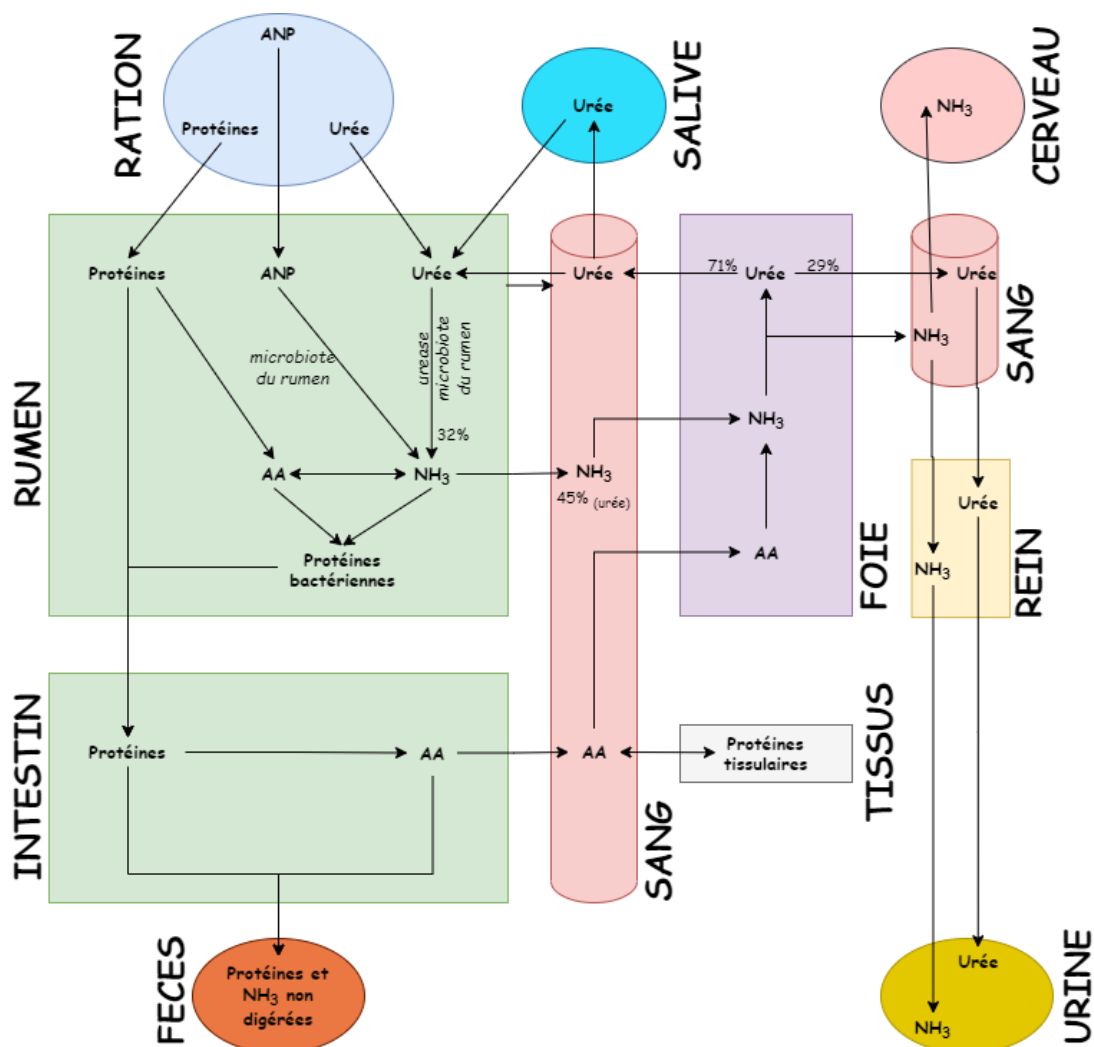


Figure 2 : Devenir de l'azote ingéré et cycle de l'urée <sup>1 2 4 7 8</sup>

Légende :

ANP = Azote Non Protéique

AA = Acide aminé

## **1. Absorption, résorption et origine**

### **1.1. Absorption, résorption et origine de l'urée**

L'urée a deux origines :

- L'urée endogène, qui est produite dans le foie.
- L'urée exogène, c'est-à-dire l'urée consommée au travers de l'alimentation des bovins et qui arrive dans le tube digestif.

L'exposition par inhalation n'a jamais été mise en évidence. Cette observation est cohérente avec les propriétés de l'urée car celle-ci ne peut pas s'évaporer. Il a été montré chez l'Homme, que l'absorption d'urée est possible via la muqueuse buccale. <sup>6</sup>

Bien que ça ne concerne pas les bovins et encore moins une intoxication aiguë, on peut noter qu'il existe une absorption cutanée très faible suite à une étude chez des rats. Les rats femelles absorberaient deux fois plus que les rats mâles sur la peau du dos tandis que la peau abdominale est beaucoup plus perméable chez les rats mâles. <sup>1</sup>

### **1.2. Origine de l'ammoniac**

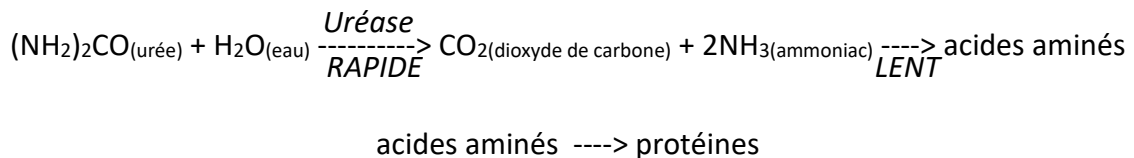
Dans le cycle de l'urée, l'ammoniac présent dans le rumen a quatre origines possibles :

- L'urée exogène.
- Un ou plusieurs ANP ingérés.
- Des protéines naturelles ingérées.
- Des acides aminés (AA) précédemment hydrolysés.

## 2. Métabolisme

### 2.1. Métabolisme de l'urée exogène

Le microbiote du rumen produit une enzyme appelée « uréase » qui hydrolyse rapidement l'urée en ammoniac (Figure 2). L'ammoniac est ensuite converti en acides aminés, qui seront eux-mêmes convertis en protéines. Ces réactions se résument ainsi : <sup>5</sup>



L'hydrolyse de l'urée est beaucoup plus rapide que l'utilisation de l'ammoniac par les bactéries (c'est pourquoi on conseille une répartition de l'urée dans la journée). <sup>5</sup> En effet, la première réaction d'hydrolyse est quatre fois plus rapide que la seconde réaction de synthèse protéique. <sup>9</sup> Les chercheurs ont encore beaucoup de mal à cultiver toutes les bactéries du rumen, ce qui entraîne une compréhension insuffisante du microbiote ruminal pour connaître totalement les fonctions du rumen. <sup>5</sup>

L'uréase a une activité optimum entre le pH 7 à 8,5.<sup>7</sup> Elle est réglée par de nombreux facteurs, notamment par :

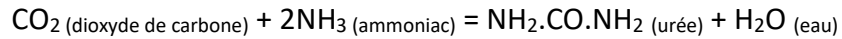
- Les concentrations en urée, en ammoniac et en protéines alimentaires. En effet, plus la concentration en urée est forte, plus l'uréase est active. A contrario, plus la concentration en ammoniac et en protéines alimentaires est forte, moins l'uréase est active. <sup>8</sup>
- Le pH du rumen. <sup>8</sup>
- Selon le milieu où les cations sont en présence d'urée, ceux-ci peuvent inhiber ou augmenter l'activité de l'uréase. Ces études sont très controversées. <sup>8</sup>

Il existe des inhibiteurs de l'uréase (comme l'acide acétohydroxamique, le phénylester diamide phosphorique ou l'acide borique) mais leur utilisation entraînerait des effets néfastes pour la santé de l'animal et du futur consommateur. Ces inhibiteurs ne sont pas utilisés sur le terrain en raison de leur risque d'intoxication. Actuellement, des études sont en cours sur la mise au point d'un vaccin contre la sous unité ureC bactérienne. <sup>8</sup>

Mis à part l'hydrolyse dans le tractus digestif de l'urée par l'uréase, il n'a pas été mis en évidence un autre métabolisme impliquant l'urée chez les humains, chez les rats et chez les ruminants. <sup>6</sup>

## 2.2. Métabolisme de l'ammoniac

Dans les conditions physiologiques, la dégradation des acides aminés conduit à la libération d'ammoniac qui est transformé en urée (endogène) dans le foie, via la réaction simplifiée suivante :<sup>4</sup>



Cette réaction fait partie du cycle de Krebs-Henseleit (Figure 3). Elle a lieu dans le compartiment intracellulaire entre la matrice mitochondriale et le cytosol.<sup>6</sup>

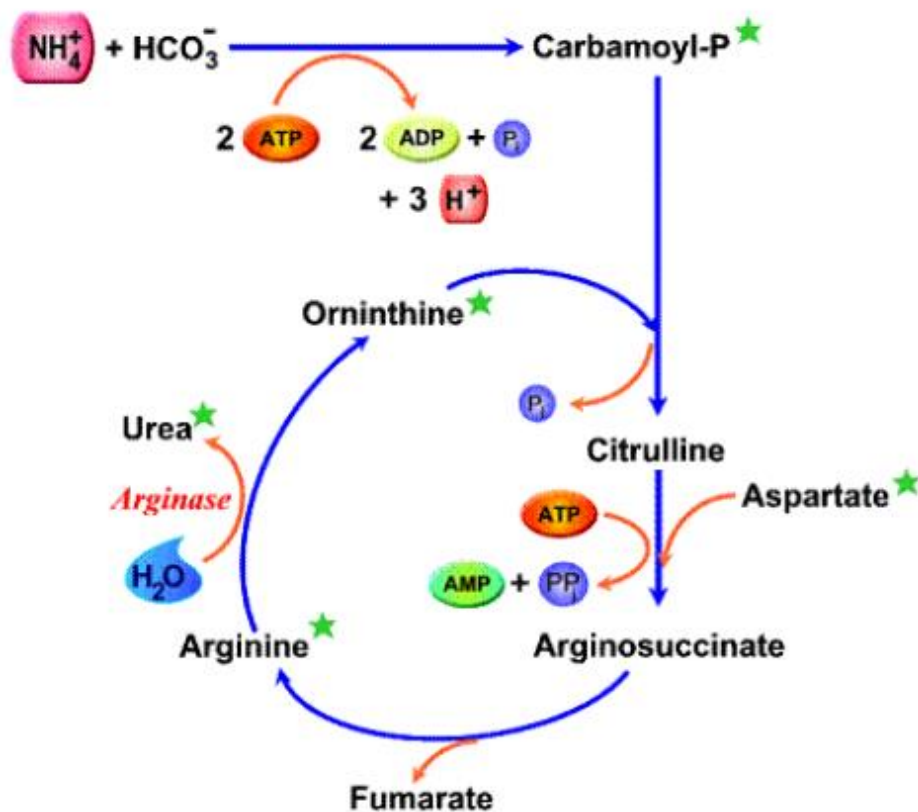


Figure 3 : Cycle de Krebs-Henseleit (selon Amanda S.)<sup>6</sup>

Cette réaction chimique permet d'éliminer l'excès d'azote via une forme neutre : l'urée.

### 3. Distribution et élimination

#### 3.1. Distribution et élimination de l'urée endogène

L'urée endogène est donc produite par le foie et se retrouve dans la circulation sanguine. Elle suit ensuite deux voies différentes : (Figure 2)

- Une très grosse partie (71%) de cette urée va être recyclée dans le rumen. Pour y arriver, l'urée passe par la salive ou par les transporteurs d'urée (notés UT-B et UT-A) présents dans la membrane épithéliale du tractus digestif à l'aide d'un gradient de concentration.
- Le reste (29%) est éliminé dans l'urine.

La proportion d'urée produite par le foie retournant vers le tractus digestif afin d'être recyclée, dépend de plusieurs facteurs <sup>5</sup> :

- Des facteurs alimentaires : un apport en azote assez important ainsi qu'en matière sèche, la fréquence de distribution d'ANP...
- Des facteurs ruminiaux : sa concentration en ammoniac, l'activité du microbiote produisant l'uréase, la présence des glucides fermentescibles, la concentration en acides gras volatils et en CO<sub>2</sub>, le pH ruminal...

### 3.2. Distribution et élimination de l'urée exogène

Après avoir été ingérée, l'urée exogène présente dans le rumen suit deux voies distinctes : (Figure 2)

- Celle-ci est rapidement hydrolysée en ammoniac (voir la partie ci-dessus 2.1. Métabolisme de l'urée).
- L'urée ingérée en trop grande quantité (au-delà des doses toxiques) passe dans le sang à travers la barrière intestinale. Donc le passage de l'urée au travers de la paroi du rumen peut se faire dans les deux sens. Ce transport est limité chez les bovins, car l'hydrolyse de l'urée a une cinétique très rapide.

Des études ont montré que dans le cas d'une concentration d'urée plasmatique trop importante, l'urée peut diffuser de manière passive dans tout l'organisme (mécanisme non présent dans la Figure 2). En effet, l'urée pénètre très rapidement dans les cellules, mais très lentement dans le cerveau <sup>1</sup>. Il a été démontré que l'absorption et la distribution d'urée dans le plexus choroïde (durée : 8 heures) de rat est plus lente que dans les muscles squelettiques (durée : 1 heure). <sup>6</sup> L'urée diffuse très lentement dans la graisse. <sup>1</sup>

Chez des rats où on a donné *per os* (par gavage), la concentration d'urée plasmatique maximale est atteinte en 30 minutes et la concentration d'urée tissulaire maximale (à l'exception du cerveau et du globe oculaire) est atteinte entre 30 minutes et 1 heure. <sup>6</sup>

### 3.3. Distribution et élimination de l'ammoniac

L'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) présent dans le rumen aura trois issues possibles : (Figure 2)

- Permettre la synthèse des protéines bactériennes dans le rumen. Celles-ci passeront dans l'intestin avec les protéines non hydrolysées et permettront la création de protéines tissulaires. En moyenne, 32% (6-72%) d'ammoniac dans le rumen provient de l'urée ingérée afin de produire les protéines bactériennes. <sup>8</sup>
- Passer dans le sang via des phénomènes de diffusion passive indépendamment des concentrations ioniques <sup>5</sup>, où l'ammoniac deviendra de l'urée dans le foie ou sera directement éliminé dans l'urine. En moyenne, 45% (15-86%) d'ammoniac sanguin a pour origine l'urée. <sup>8</sup> L'excès d'ammoniac se dirigera vers le cerveau et les tissus, ce qui provoquera les signes cliniques.
- Passer directement dans le duodénum.

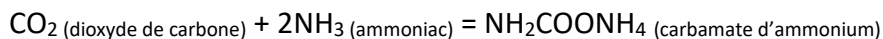
Lors d'administration à 0,5g/kg, la concentration d'ammoniac dans le rumen est multipliée par 20 à 30 au bout d'une heure, puis diminue de 50% en deux heures. Mais une seconde élévation est observée à 3 heures après ingestion (chiffres tirés d'une étude chez le mouton). Ainsi d'après l'étude, la concentration maximale en ammoniac dans le jus de rumen et le sang portal est atteinte en 40 minutes.<sup>9</sup>



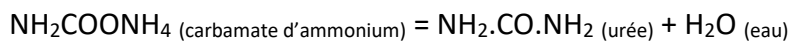
### III) Utilisations de l'urée

#### 1. Synthèse chimique

Bassarow (1870) crée une méthode commerciale pour synthétiser l'urée à partir des travaux de Wöhler (1828). Elle implique deux réactions, la première consiste à la création de carbamate d'ammonium qui nécessite une température élevée, une proportion d'ammoniac plus élevée par rapport au dioxyde de carbone, et une pression dépassant une valeur limite :<sup>4</sup>



Ensuite, la seconde réaction constitue la décomposition du carbamate d'ammonium. Elle nécessite une température et une pression élevées, ce qui donne de l'urée et de l'eau :<sup>4</sup>



Enfin, les dernières étapes consistent à séparer les produits de réaction en décomposant le carbamate non converti en dioxyde de carbone et en ammoniac en réalisant la première réaction à l'envers, puis à éliminer le dioxyde de carbone gazeux et l'ammoniac liquide, et enfin à récupérer l'urée à partir de solutions aqueuses. Les déchets sont en général recyclés dans l'équation. Les principaux composés d'impuretés sont du biuret (forme solide) et les cyanates.<sup>4</sup>

Il existe d'autres manières de fabriquer de l'urée, notamment à partir d'ammoniac, de monoxyde de carbone et de soufre dans du méthanol.<sup>1</sup>

Les formes d'engrais sont composées d'environ 45-46% d'azote tandis que les formes de distribution alimentaire sont composées d'environ 42% d'azote. Les formes commercialisées les plus courantes sont l'urée-phosphate d'ammoniac (solide), l'urée-sulfate d'ammoniac (solide), l'urée phosphate (solide), et l'urée-nitrate d'ammoniac (liquide). La forme solide a la texture du sel et la forme liquide est transparente et non trouble.<sup>1</sup>

L'utilisation de l'urée permet de remplacer des sources coûteuses en protéines animales et végétales.<sup>4</sup>

## 2. Utilisation de l'urée

### 2.1. Alimentation

#### 2.1.1. Description de l'alimentation des ruminants

L'estimation de la valeur énergétique des aliments des ruminants proposée par l'INRA utilise l'unité fourragère (UF). Il s'agit d'une valeur déterminée par l'énergie métabolisable et l'énergie nette. Les besoins journaliers s'expriment en UFL/J et UFV/J (soit Unité Fourragère Lait et Unité Fourragère Viande). Les besoins énergétiques se calculent en additionnant les besoins d'entretien et le stade physiologique (animal en croissance, à l'engraissement, en période de gestation et/ou lactation).<sup>10</sup>

Les besoins en protéines ont été revus en 2018 par l'INRA et prennent en compte les mêmes paramètres que pour le calcul des besoins. Les acides aminés indispensables sont au nombre de 9 (lysine, méthionine, histidine, leucine, arginine, isoleucine, phénylalanine, thréonine, valine) et 7 acides aminés sont non indispensables. La digestion des protéines est réalisée par le microbiote du rumen et dépend de la disponibilité du substrat (selon le transit des particules et des liquides du rumen) et de la croissance microbienne. Une part de la digestion des protéines peut se dérouler dans l'intestin grêle.<sup>10</sup>

En plus des macro-éléments, la ration doit pouvoir couvrir les besoins en minéraux (phosphore P, calcium Ca, fer Fe, magnésium Mg, potassium K, sodium Na, chlore Cl, soufre S, cobalt Co, cuivre Cu, iode I, manganèse Mn, sélénium Se, zinc Zn, chrome Cr, molybdène Mo), en vitamines (A ou rétinol, B1 ou thiamine, B2 ou riboflavine, B3 ou niacine, B5 ou acide pantothénique, B6 ou pyridoxal, B8 ou biotine, B9 ou acide folique, B12 ou cobalamines, D ou calciférol, E ou tocophérols, K ou quinone) et en eau.<sup>10</sup>

La digestibilité de la matière organique est dépendante des interactions digestives. Par ailleurs, le bovin est caractérisé par sa capacité d'ingestion maximale, ce qui constitue un facteur limitant extrêmement important à prendre en compte dans la ration des ruminants. En effet, les besoins précédemment décrits (énergétiques, protéiques, en minéraux et en vitamines) ne doivent pas dépasser cette capacité d'ingestion, qui dépend de plusieurs facteurs :<sup>10</sup>

- Des facteurs physiologiques : l'âge, le format, le stade physiologique (croissance, engraissement, gestation, lactation), la production de lait et les réserves corporelles.
- Des facteurs extérieurs et intrinsèques : l'environnement (froid/chaud), le déséquilibre nutritionnel, les maladies...
- Les caractéristiques du fourrage : densité énergétique, palatabilité, effet d'encombrement et digestibilité.
- Les caractéristiques des concentrés : apport énergétique et concentration en minéraux.

### 2.1.2. Importance de la flore bactérienne du rumen

Les bactéries du rumen ont été mises en évidence par Pearson et Smith en 1943 puis confirmées par ailleurs par Gibbons et McCarthy en 1957. Cette particularité du règne animal est caractérisée par une association entre le ruminant et son microbiote. Elle est qualifiée de mutualisme. Le microbiote permet de digérer des éléments normalement non digestes pour le ruminant comme des éléments végétaux fibreux (cellulose, ...) et l'ANP (urée, ...). De plus, cet ANP apporte : <sup>11</sup>

- une source d'azote et de carbone pour la synthèse d'acides aminés <sup>11</sup>
- un pouvoir tampon afin que le microbiote survive dans l'environnement très acide du tractus gastro-intestinal <sup>11</sup>

Le ruminant en échange, abrite, protège et apporte les nutriments nécessaires à sa microflore. <sup>4</sup>

La population bactérienne majoritaire qui permet de digérer la fraction d'ANP est : *Bifidobacterium bifidum*, *Bacteroides succinogenes*, *Ruminococcus flavefaciens*, *Ruminococcus albus*, *Butyrivibrio fibrisolvens*, *Eubacterium ruminantium*, *Bacteroides ruminicola*, *Bacteroides amylophilus*, *Streptococcus bovis*, *Lactobacillus sp.*, *Selenomonas ruminantium*, *Succinivibrio dextrinosolvens*, *Peptostreptococcus elsdenii*, *Propionibacterium acnes*. Certains protozoaires (du genre *Isotricha*, *Dasytricha*, *Diplodinium* et *Entodinium*) peuvent produire de l'uréase mais d'une quantité très négligeable. <sup>4 7</sup>

Les bactéries hydrolysant l'urée sont généralement constituées de deux ou trois sous-unités (ureA, ureB et ureC) et sont activées par de nombreuses protéines accessoires (ex : ureD, ureE, ureF, ureG, ureH, ureI). <sup>8</sup>

Ainsi, l'usage d'ANP dans la ration d'un ruminant permet de couvrir une grande partie des besoins protéiques de l'individu avec une valeur d'encombrement faible. Cet objectif se traduit via le mécanisme suivant : <sup>4</sup>

ANP => azote protéique microbien

### 2.1.3. Intérêt nutritionnel de l'urée

Dans la littérature scientifique, plusieurs études ont permis de trouver les meilleures sources d'ANP, notamment celles sur l'asparagine (par Weiske en 1879), l'acétate d'ammonium (par Kellner en 1900) et les sels d'ammonium (par Morgen en 1910). L'urée est très vite ressortie comme étant la meilleure source d'ANP. <sup>4</sup>

L'étude la plus retenue est celle de Belasco en 1954 qui a réalisé les premiers tests sur les dérivés de l'urée dans un rumen artificiel. Ces travaux ont permis de comparer les ANP sur le critère du taux d'ammoniac produit, de la digestion de la cellulose et de la croissance bactérienne. Il a montré que les acides monocarboxyliques (formamide, acétamide, propionamide, butyramide, glycinamide...) étaient tout aussi efficaces (voire meilleurs pour certains) que l'urée en termes d'apport protéique. Du côté des amidines, seules la guanidine, la créatine et la créatinine sont d'aussi bonnes sources d'azote que l'urée. Enfin pour les sels d'ammonium, mis à part le nitrate d'ammonium, le lactate d'ammonium et le succinate d'ammonium, tous les sels rivalisent avec l'urée sur l'apport protéique. Mais les acides monocarboxyliques, les amidines et les sels d'ammonium entraînent une trop mauvaise digestion de la cellulose et provoquent une mauvaise croissance bactérienne. Donc en plus d'apporter une quantité importante d'azote, de facilement digérer la cellulose et de favoriser la croissance bactérienne, l'urée présente plusieurs avantages que les autres molécules n'ont pas : le goût, l'odeur, le prix, la palpabilité et la moindre toxicité. <sup>4</sup>

En alimentation, la capacité d'ingestion de l'urée a une valeur d'encombrement faible. De plus, elle apporte 291g de protéines brutes pour 100g d'urée, elle est très digeste pour l'animal et elle permet de synthétiser des protéines de qualité exceptionnelle. <sup>2</sup>

#### 2.1.4. Utilisation correcte de l'urée dans l'alimentation bovine

La dose recommandée est de 30g/J/100kg de poids vif chez les bovins de boucherie et 25g/J/100kg de poids vif pour les vaches laitières. <sup>2</sup> D'autres études préfèrent recommander 10g/J/100kg de poids vif soit environ 40g d'urée par jour pour une vache de 400kg. <sup>12</sup>

L'urée (ou l'ANP en général) ne doit pas dépasser un tiers de l'apport d'azote total, ni dépasser 3% de la ration en concentré ou dépasser 1% du total d'apport alimentaire. <sup>12</sup> D'autres paramètres de bonne utilisation d'urée doivent être respectés pour permettre à la flore du rumen de mieux utiliser l'ammoniac. Ces paramètres doivent vérifier :

- La source de glucides. Plus la concentration en azote non protéique est importante, plus l'organisme aura besoin de glucides facilement disponible pour apporter l'énergie suffisante au microbiote. En effet, l'urée n'apporte aucune calorie et la cellulose ne répond pas à ce besoin. Ces glucides dits « fermentescibles » ne doivent pas non plus avoir une cinétique de dégradation trop rapide, sinon le microbiote n'aura pas le temps de les utiliser. L'amidon est le glucide le plus efficace pour l'absorption d'ammoniac par les bactéries. <sup>4 13</sup>
- La présence d'acides gras volatiles dans le fourrage. Ceux-ci permettent de stimuler la croissance bactérienne dans le rumen et vont donc indirectement favoriser l'absorption d'ammoniac. <sup>4</sup>
- Le taux de protéines dans la ration. Plus y a de protéines dans la ration, moins l'urée est utilisée. <sup>4</sup> La nécessité d'avoir certaines protéines dans la ration pour répondre au besoin des acides aminés indispensables est très controversée. Certaines études montrent que l'urée permet une synthèse de nombreux acides aminés, mais d'autres revues trouvent que c'est plus raisonnable de réaliser un minimum d'équilibre dans la ration. <sup>4</sup> De plus, il faut prendre en compte les composés azotés non protéiques naturellement présents dans la ration comme la glutamine ou l'asparagine, qui composent jusqu'à 30% d'ANP dans le pâturage du bovin. <sup>2</sup>
- La disponibilité du substrat. Il faut également faire attention à la solubilité du substrat, car une quantité de protéines trop solubles dans la ration entraîne une hydrolyse et une élimination (via l'urine) rapides avant que le microbiote synthétise ses protéines bactériennes. En effet, les bactéries préfèrent les protéines hautement solubles à l'urée. Donc le substrat ne doit pas être trop soluble ni être trop liquide. <sup>2 13 14</sup>
- La quantité de soufre. Un apport minimum en soufre est nécessaire pour la synthèse d'acides aminés soufrés (méthionine et cystéine). <sup>4 13</sup>
- L'âge des animaux. Il a été démontré que les veaux de moins d'un an recevant de l'urée à la place de protéines naturelles grandissent moins vite. De plus, l'urée rend leur ration moins appétente. L'urée n'est donc pas recommandée pour les veaux. <sup>4 13</sup>

- La rapidité d'ingestion d'urée. En cas d'ingestion trop rapide d'urée, celle-ci sera rapidement hydrolysée en ammoniac et le microbiote n'aura pas le temps de l'utiliser, car sa cinétique est beaucoup plus lente. Il faut donc adapter les ruminants progressivement à l'utilisation massive d'urée. En effet, il a été montré que la libération d'urée lente dans le rumen a un meilleur impact chez les bovins de boucherie sur la performance, la rentabilité, et sur l'impact environnemental. <sup>13 14</sup>
- L'appétence. Certaines études montrent que l'ajout d'urée diminue l'appétence de la ration. D'autres montrent que l'ajout de mélasse permet de corriger ce problème. <sup>13</sup>
- Le jeune. Un bovin à jeun sera beaucoup plus sensible aux effets néfastes de l'urée. L'urée doit donc être correctement mélangée de manière homogène dans la ration. <sup>12</sup>

## 2.2. Fertilisation

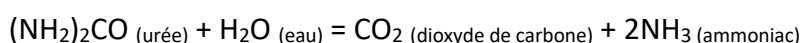
En agriculture, l'urée est utilisée de manière intensive afin d'apporter une source azotée à certaines plantes. En effet, l'azote est un facteur limitant sur la croissance des plantes et notamment sur la germination. En ajoutant de l'engrais azoté, on diminue la pression de sélection de nos cultures et on augmente la teneur en protéines des plantes. <sup>15</sup>

Il existe plusieurs types d'engrais :

- Les engrais simples. Il s'agit des engrais qui présentent un seul élément nutritif majeur. Pour l'urée, les engrais ont une teneur en azote de 46%. <sup>16</sup>
- Les engrais binaires ou ternaires. Il s'agit des engrais contenant deux ou trois éléments nutritifs. <sup>16</sup>
- Les engrais retards / inhibiteurs de la nitrification et de l'uréase. Il s'agit des engrais ayant une action lente ou contrôlée. Ainsi, il est possible de retarder la biodisponibilité de l'élément nutritif. <sup>16</sup>

L'urée entre dans le cycle de l'azote (Figure 4), qui comprend les étapes suivantes :

- A l'instar des réactions dans le rumen, les bactéries présentes dans le sol vont transformer l'urée en ammoniac grâce à l'uréase, via la réaction suivante (étape 1 et 7) :



- L'ammoniac formé a plusieurs devenir possible :
  - Une partie est absorbée par les racines de la plante via un phénomène d'osmose et d'évapotranspiration (étape 3).
  - Une autre partie est oxydée en nitrates ( $\text{NO}_3^-$ ) via la nitrification (étape 4). Ces nitrates sont absorbés par la plante (étape 2), subissent la dénitrification (étape 5), et entrent dans la composition de la matière organique du sol (étape 6) et/ou seront lessivés (étape 9).
  - Une proportion est immobilisée et minéralisée dans le sol (étape 6).
  - Une autre proportion est expulsée sous forme de gaz par volatilisation (étape 8).

Néanmoins, l'utilisation massive d'urée entraîne des pertes dues à la volatilisation et au lessivage, entraînant ainsi une pollution environnementale : émissions de gaz dangereux ( $N_2O$ ), eutrophisation de l'eau, surcharge en nitrate des plantes fourragères pouvant être à l'origine d'intoxication.<sup>17</sup>

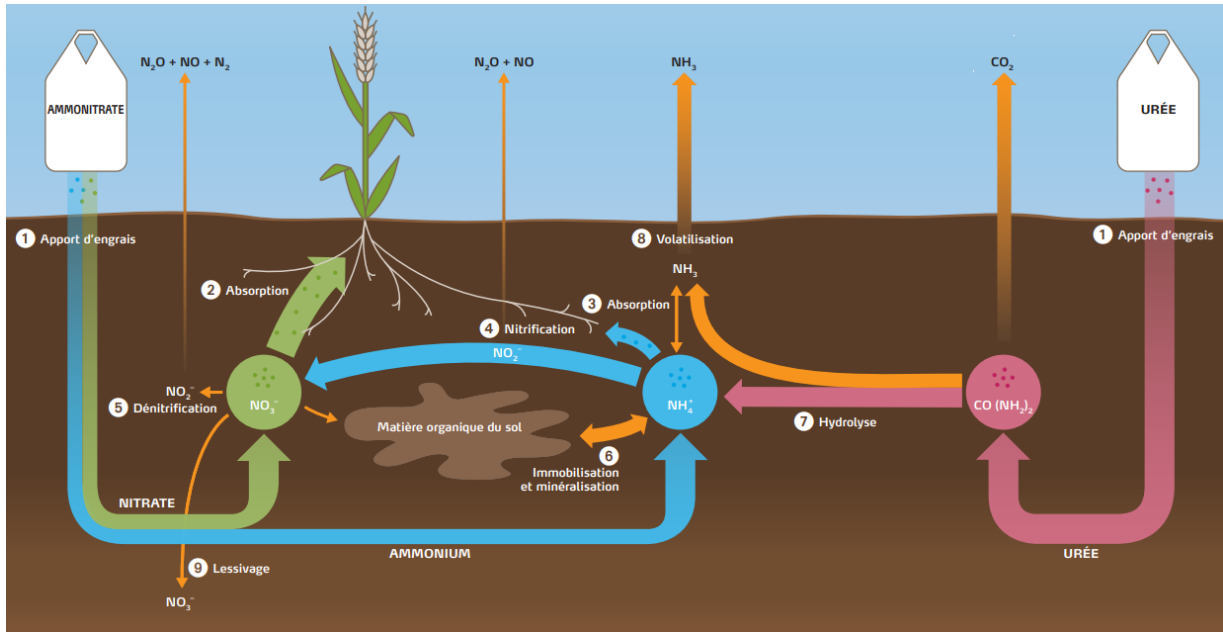


Figure 4 : Cycle de l'azote (selon le site internet le site de Benjamin Lisan)<sup>18</sup>



### 2.3. Autres utilisations

Il a été présenté dans les deux sous parties précédentes les deux principales utilisations de l'urée qui peuvent être à l'origine d'intoxication pour le bétail. Il existe d'autres utilisations plus anecdotiques de l'urée qui ne représentent pas une source d'intoxication pour les bovins. Il s'agit des domaines suivants :

- En alimentation humaine. L'urée peut être utilisée comme additif alimentaire pour la formulation de fermentation (alcool ou levure de boulangerie)<sup>6</sup> ainsi que les produits à base de gélatine.<sup>1</sup>
- En cosmétique. Certains produits de beauté contiennent de l'urée pour ses propriétés hydratantes en raison de sa capacité à retenir l'eau et donc à éliminer les cellules mortes de la peau (comme des savons, du gel douche, après-shampooing, des dentifrices, des déodorants...).<sup>1 6</sup>
- En industrie automobile. L'urée est utilisée comme additif afin de réduire les émissions polluantes d'oxydes d'azote notamment dans les véhicules utilisant du diesel.<sup>1 6</sup> L'urée est également utilisée comme composé de dégivrage sur les routes, notamment sur les pistes d'aéroport.<sup>1</sup>
- En produits d'entretien. Dans les produits de nettoyage et d'entretien ménager, l'urée peut être utilisée comme détergent, désinfectant ou produits de vidange (comme du savon, du liquide vaisselle...).<sup>1</sup>
- En construction. L'urée peut rentrer dans la composition de divers matériaux comme les revêtements de sol, le carrelage, les éviers, les baignoires, les tables, les chaises, la peinture ....<sup>1</sup>
- En électronique. L'urée peut être utilisée comme agent antistatique ou encore rentrer dans la composition d'encre d'imprimante.<sup>1</sup>
- En biochimie. Afin d'utiliser les propriétés de l'urée comme agent chélatant.<sup>1</sup>
- En industrie. L'urée est utilisée dans diverses réactions qui ont été détaillées dans la partie 1)3. Propriétés physiques et chimiques.<sup>6</sup> L'urée peut être utilisée dans la fabrication de pesticides (herbicides), qui actuellement est autorisée aux États-Unis. Il existe également des produits répulsifs à insectes contenant de l'urée comme des répulsifs à moustiques.<sup>1</sup>
- En textile. L'urée rentre dans la composition de résines. Ces résines permettent de conférer des propriétés de pressage permanent aux tissus.<sup>1</sup>

- En médecine. L'urée peut rentrer dans la composition de certains médicaments. On peut noter les indications suivantes :
- ➔ Tout d'abord, elle peut être utilisée pour réduire la pression intraoculaire avant la chirurgie d'un glaucome par exemple. <sup>1</sup>
  - ➔ Elle peut rentrer dans des traitements en dermatologie lorsque les conditions de la peau sont sèches (exemple : du psoriasis, de l'ichthyose, de la dermatite atopique). <sup>1</sup>
  - ➔ Elle permet également de provoquer une diurèse osmotique (des études ont montré son efficacité dans un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques). <sup>1</sup>
  - ➔ Elle peut aider à réduire un œdème cérébral et une masse cérébrale avant et après neurochirurgie. <sup>1</sup>
  - ➔ Et en traitement du syndrome de déséquilibre de dialyse. <sup>1</sup>
  - ➔ Enfin, l'urée est une aide dans le diagnostic médical sur l'état de santé des reins et du foie. En effet, une augmentation de la concentration d'urée plasmatique pourrait signifier une atteinte rénale tandis que sa diminution pourrait montrer une atteinte hépatique. <sup>3</sup>

Donc en vue de ses propriétés, l'urée est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une atteinte rénale sévère, les patients anuriques ne répondant pas aux traitements classiques, et chez les personnes intolérantes au fructose (car l'urée est généralement accompagnée de fructose). <sup>1 6</sup>

## IV) Toxicologie

### 1. Sources et circonstances d'intoxication

Nous avons vu précédemment que l'utilisation de l'urée chez les bovins concerne à la fois leur alimentation mais aussi la fertilisation des champs. Ces deux utilisations constituent les deux sources d'intoxication à l'urée chez les bovins. Ainsi, on distingue plusieurs circonstances d'intoxication :

Tout d'abord, nous retrouvons les circonstances d'intoxication via l'alimentation des bovins :

- Via une erreur de distribution par l'éleveur, qui incorpore l'urée de manière excessive (en dépassant la dose journalière conseillée).<sup>4</sup>
- Via un mauvais mélange d'urée dans la ration. La répartition de l'urée n'étant pas homogène, les bovins les plus gourmands peuvent lécher par exemple trop de blocs d'urée.<sup>4</sup>
- Via une mauvaise répartition dans le temps de la distribution de l'urée, ainsi les bovins intoxiqués recevraient trop d'urée à un instant donné.<sup>2 4</sup>
- Via une mauvaise adaptation progressive à l'utilisation alimentaire d'urée, c'est-à-dire une entrée trop brutale dans leur ration.<sup>2 4</sup>
- Via un accès aux sacs d'urée alimentaire.<sup>4</sup>

Enfin, il y a les circonstances d'intoxication via l'utilisation d'engrais. Il est important de rappeler que l'urée est très soluble et se dissout rapidement dans l'eau. Donc il n'est pas rare que l'urée se dissolve via la pluie ou dans des flaques d'eau.<sup>12</sup>

- Via un accès aux sacs d'engrais contenant de l'urée.<sup>7</sup>
- Via un accès à de l'eau polluée par des engrais contenant de l'urée et/ou de l'ammoniac.<sup>19 20 21</sup>
- Via un accès à des champs de pâtures qui ont été fertilisés par de l'engrais contenant de l'urée et/ou de l'ammoniac.<sup>22</sup>

## 2. Facteurs favorisants

Plusieurs facteurs peuvent favoriser une intoxication à l'urée. On distingue les situations suivantes :

- Si la ration contenant de l'urée ne possède pas de glucides facilement fermentescibles.<sup>2</sup>
- Si la ration contenant de l'urée est riche en azote soluble et en protéines.<sup>2</sup>
- Si l'uréase ou si le microbiote la produisant est inhibé d'une quelconque autre cause.<sup>2</sup>
- Si les animaux sont à jeun.<sup>7</sup>
- Si les animaux sont atteints d'une distomatose ou d'une stéatose hépatique.<sup>7</sup>
- Si la ration n'est pas correctement mélangée, dosée et répartie dans le temps.<sup>2</sup>
- Si l'animal n'a pas le temps de produire son matériel enzymatique suffisant via une introduction trop brutale d'urée.<sup>2</sup>

Ces différents facteurs pourraient expliquer pourquoi certains individus sont plus sensibles que d'autres face à une intoxication. Notre étude ne possède pas suffisamment de données pour explorer cette possibilité.

### 3. Pathogénie de l'accumulation d'ammoniac

Si on parle de l'urée à proprement parler, celle-ci a une activité diurétique. En effet, son administration élève l'osmolalité du plasma sanguin, ce qui améliore le flux d'eau des tissus, y compris le cerveau, le liquide céphalo-rachidien et les yeux, dans le liquide interstitiel et le plasma, diminuant ainsi la pression dans ces tissus et augmentant le débit d'urine. <sup>1</sup>

Dans la partie II) Métabolisme de l'urée, nous expliquons que l'urée est rapidement hydrolysée en ammoniac. Ainsi, quand on parle d'intoxication à l'urée, la pathogénie découle de cette accumulation d'ammoniac dans le sang. Lorsque la concentration en ammoniac est trop importante (par exemple en cas d'intoxication), le foie ne peut plus le convertir en urée. <sup>2 4</sup> L'ammoniac ira donc dans le sang périphérique et l'animal montrera des signes de toxicité 20 minutes après ingestion jusqu'à ce que la concentration maximale soit atteinte au bout d'une heure. <sup>9</sup> La capacité maximale de rétention hépatique d'ammoniac est de 1,8 mmol/mn par kg de foie. <sup>7</sup>

L'ammoniac s'accumule alors dans le sang, créant une hyperammoniémie. Ce qui provoque :

- Une alcalose métabolique transitoire. Quand la forme non ionisée de l'ammoniac est produite (NH<sub>3</sub>) lors de l'étape d'hydrolyse de l'urée, celle-ci passe facilement la barrière intestinale contrairement à son analogue l'ion ammonium (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Ceci va alcaliniser le milieu (pH >6,5) et favoriser sa forme non ionisée, créant ainsi un cycle qui s'auto-entretient. <sup>2</sup>
- Une hypomotricité ruminale. Ce problème va entraîner une augmentation de la résorption d'ammoniac. <sup>4</sup> En effet, la motricité normale du réticulo-rumen est normalement commandée à partir des deux nerfs pneumogastriques du centre bulbaire. Il est supposé que cette inhibition soit causée par la concentration en ammoniac ou en urée, par l'alcalose et/ou via les chémorécepteurs locaux. <sup>9</sup>
- Une inhibition du cycle de l'acide citrique, soit du cycle de Krebs. Le moyen exact par lequel l'ammoniac bloque le cycle de l'acide citrique n'est pas connu. Il est postulé que la saturation en ammoniac du système de synthèse de la glutamine provoque un recul du cycle du citrate, une diminution de ses intermédiaires, et une diminution de la production d'énergie et de la respiration cellulaire, ce qui entraîne des convulsions. La diminution des intermédiaires du cycle du citrate est supposée résulter de la réanimation des acides pyruvique, cétooglutarique et oxaloacétique. <sup>1 7</sup>
- Une acidose métabolique secondaire. L'arrêt du cycle de Krebs va entraîner une augmentation de la glycolyse anaérobie, de la glycémie (car il y a une diminution d'insuline due à la non-utilisation du glucose) et du lactate sanguin et ainsi créer une acidose. <sup>1 7</sup>
- Des troubles musculaires (exemple : hyperexcitabilité neuromusculaire, tétanie, ...) provoqués par la production de lactate. <sup>7 23</sup>

- Des lésions des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, d'où l'apparition de pétéchies. <sup>10</sup>

Dans le cas de l'intoxication subaiguë, la carence énergétique et le stress métabolique vont entraîner une lipolyse, et par conséquent augmenter la production d'acide gras non estérifiés dans le plasma. On a donc une insuffisance hépatique, ce qui provoque un syndrome cachectique qui peut parfois être mortel. <sup>7</sup>

Concernant les études de cinétique, on trouve les résultats suivants :

- Il y a un pic d'ammoniac au bout d'1 à 2 heures dans le rumen après ingestion d'urée (contre 4 à 6 heures pour le tourteau de soja). <sup>7</sup>
- L'urée agirait sur l'activité gastrique au bout de 5 à 75 minutes indépendamment de la concentration. <sup>4</sup>

#### 4. Doses toxiques

L'étude des doses toxiques est difficile pour les raisons suivantes : <sup>4</sup>

- Le rumen est un milieu organique très complexe.
- Il existe des facteurs qui font varier la dose toxique en fonction des individus.

Il est possible de faire une estimation des doses toxiques. Pour cela, on utilise les données rapportées par les vétérinaires de terrain (ce qui sera abordé en discussion) ou les données obtenues par les études de toxicité.

Parmi celles-ci, on retrouve l'étude de Michael H. Briggs <sup>4</sup> qui apporte les résultats suivants :

- À 0.1 g/kg, cette dose ne produit aucun changement.
- À 0.3 g/kg, on constate une légère diminution de la fréquence des contractions gastriques.
- Entre 0.3 et 0.5 g/kg, l'activité gastrique est partiellement inhibée.
- À 0.5 g/kg, l'inhibition totale n'a lieu que pour certains animaux, sinon il s'agit d'une inhibition partielle pour le reste.
- Au-delà 0.5g/kg, il y a une inhibition totale de l'activité gastrique.

De plus, cette étude estime le seuil de toxicité à 0,6g/100mL, soit 20g / 100 pounds de poids (environ 0,44g/kg de poids vif, ce seuil est confirmé dans l'étude de Marshall et Al.<sup>3</sup>).

L'étude de Antonelli <sup>24</sup> en 2004 confirme un seuil de dose toxique à 0,5g/kg de poids vif.

Par ailleurs, l'étude réalisée par BOURLAND <sup>7</sup> montre qu'une période de dix heures de pâturage sur une parcelle composée d'une herbe à 18% de protéines brutes est considérée comme une intoxication subclinique à l'ammoniac.

## 5. Tableau clinique

### 5.1. Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë est la forme la plus fréquente. <sup>7</sup>

Les délais d'apparition des symptômes sont très différents d'une étude à l'autre. En moyenne, les signes cliniques apparaissent entre 20 minutes et 4 heures.<sup>4 7 24 25 26</sup> On reviendra sur la diversité du délai d'apparition des symptômes en discussion.

La liste des signes cliniques rapportés a été regroupée ci-dessous par ordre d'apparition : <sup>2 4 7 12 24 25 26 27</sup>

- Troubles du comportement et nerveux. Ils sont toujours présents et apparaissent en premier. On perçoit le malaise, l'inquiétude, l'agressivité, l'apathie, l'ataxie, l'hyperesthésie, le coma, le poussé au mur, l'incoordination, le décubitus sternal, le décubitus latéral, l'énoptalmie<sup>24</sup>, le nystagmus horizontal, la vocalisation, la dépression, et/ou la convulsion.
- Troubles neuromusculaires. En association avec les troubles précédents ou quelques minutes après ceux-ci, on retrouve le tremblement, la tétanie sévère, les trémulations musculaires, la raideur membres antérieurs, la contraction des oreilles et/ou des muscles fasciaux.
- Troubles respiratoires. On peut observer une polypnée, une dyspnée intense et/ou un œdème pulmonaire.
- Troubles digestifs. Parfois les animaux présentent un ballonnement, une hypersalivation <sup>4 25 12</sup>, une stase du rumen <sup>24</sup>, un gonflement du rumen et/ou une diarrhée.
- Troubles urinaires. Il est possible d'observer une polyurie et/ou une anurie.
- Troubles circulatoires. On peut noter parfois des veines épisclérales ingurgitées, une tachycardie, une hypothermie, une cyanose et/ou une déshydratation.
- Enfin, l'issue est souvent la mort.



## 5.2. Intoxication subaiguë

La forme d'intoxication subaiguë est très peu décrite dans les études.

Tout d'abord, l'alcalose ruminale provoque une baisse d'appétence jusqu'à l'anorexie<sup>9</sup>, et un ramollissement des fèces où celles-ci deviennent plus foncées et plus nauséabondes.<sup>7</sup>

Malgré qu'il n'y ait pas de spasmes musculaires, on note quand même une hyperlactatémie. De plus, il y a également une hyperglycémie ce qui peut probablement provoquer des troubles nerveux comme une hyperexcitabilité.<sup>7</sup>

D'autres troubles digestifs sont également possibles, comme une météorisation ou un syndrome cachectique (dû à l'insuffisance hépatique) qui peut mener l'animal à la mort.<sup>7</sup>

## 5.3. Intoxication au long terme

L'intoxication sur le long terme représente en réalité les conséquences d'un excès azoté sur les ruminants. En effet, un excès d'urée au-delà des doses recommandées, mais en dessous de la dose toxique aiguë, pourrait favoriser à cause de la perturbation du pH dans le rumen :

- Une tétanie d'herbage, via la diminution de l'absorption de magnésium.<sup>7</sup>
- Des entérotoxémies, par un déséquilibre de la flore bactérienne.<sup>7</sup>
- Des névroses vitulaires ou Fièvres de Lait, via la diminution de l'absorption de calcium.<sup>7</sup>
- Une cétose, car selon certains auteurs l'excès d'ANP favoriserait des maladies métaboliques d'origine hépatique.<sup>7</sup>
- Des atteintes podales.<sup>7</sup>
- De potentielles atteintes mammaires comme des mammites, mais c'est très controversé.<sup>7</sup>
- Une potentielle baisse de la fertilité et de la résorption embryonnaire. Bien qu'il soit controversé que l'excès d'urée en soit la cause, il est connu que des déséquilibres nutritionnels causent des problèmes à la reproduction.<sup>7</sup>

## 6. Tableau lésionnel

### 6.1. Autopsie

On ne retrouve pas de lésions spécifiques à l'autopsie et une absence de lésions sur l'encéphale. <sup>7 25</sup> Néanmoins, ces lésions générales peuvent être observées : <sup>25</sup>

- Une congestion généralisée. <sup>25</sup>
- La décomposition cadavérique est rapide. <sup>25</sup>
- Une dégénérescence du foie et du rein. <sup>25</sup>
- Une irritation excessive de la paroi du rumen. <sup>4</sup>
- Une congestion et des pétéchies sur le myocarde et les autres muscles. <sup>25</sup>
- Un œdème pulmonaire (fréquent). <sup>25</sup>
- Une légère bronchite (fréquent, mais surtout chez le mouton), le contenu du rumen serait régurgité puis inhalé. <sup>25</sup>
- Une gastro-entérite catarrhale (fréquent). <sup>25</sup>
- Une odeur d'ammoniac à la dissection du rumen ou du cæcum si l'autopsie est réalisée rapidement. <sup>25</sup>

## 6.2. Histologie

L'examen anatomopathologique minutieux permet de diagnostiquer des lésions suspectes d'être causées par une intoxication à l'urée. Par contre, ces lésions sont très similaires à un animal souffrant d'un shunt porto-systémique.<sup>7</sup> Ces lésions sont :

- Une dégénérescence neuronale et une encéphalopathie spongiforme.<sup>7 25</sup>
- Une dégénérescence spongieuse du neuropile.<sup>25</sup>
- Une congestion et une hémorragie dans la pie-mère.<sup>25</sup>

## 7. Diagnostic

### 7.1. Commémoratifs

Les commémoratifs sont très importants et ne doivent pas être négligés pour suspecter une intoxication à l'urée. On portera une attention particulière à la manière dont l'urée est distribuée dans la ration des bovins ou si ceux-ci n'ont pas eu accès à un sac d'urée ou à une pâture qui a été fertilisée (avec de l'urée) récemment.

### 7.2. Examen clinique

Les signes cliniques comme une apparition brutale de troubles musculaires, nerveux et du comportement doivent également faire penser à l'urée. D'autres signes cliniques plus discrets sont présents comme le tympanisme ruminal (dus aux gonflements).<sup>25</sup>

### 7.3. Examens complémentaires

La liste d'examens complémentaires suivante permet de confirmer ou d'affirmer l'intoxication à l'urée :<sup>24 25 27 28</sup>

- Le pH ruminal est > 7,5. Après le décès de l'animal, le pH serait stable pendant plusieurs heures avant d'augmenter.
- Une modification des paramètres biochimiques suivants : une augmentation des AST et CK, une hyperglycémie, une hyperlactémie, une hyperkaliémie et une acidose métabolique intense.
- Une élévation de l'hématocrite (en cas de déshydratation).
- Les lésions macroscopiques et histologiques.

Dans le cas de l'intoxication subaiguë, la carence énergétique et le stress métabolique vont entraîner une lipolyse, et par conséquent augmenter la production d'acides gras non estérifiés dans le plasma. On a donc une insuffisance hépatique, ce qui provoque un syndrome cachectique qui peut parfois être mortel.<sup>7</sup>

#### 7.4. Diagnostic analytique et toxicologique

Il est possible de réaliser d'autres analyses pour affirmer une intoxication à l'urée. Ces analyses sont coûteuses et/ou très difficilement pratique à mettre en place sur le terrain.

Parmi ces analyses, on retrouve la mesure de la concentration d'ammoniac du contenu ruminal, qui dépasse les 80 mg/100mL lors d'intoxication (la concentration peut parfois aller au-delà de 200mg/100mL).<sup>25</sup> Pour faire cette analyse, le sang doit être prélevé dans des tubes d'héparine de lithium ou d'EDTA, séparer le plasma et placer l'échantillon dans la glace dans les 30 minutes. Ensuite, l'échantillon ne peut être examiné que dans les 2 heures. La mesure de l'ammoniac sanguin est donc difficile à mettre en place sur le terrain. Néanmoins, il est plus utile de mesurer le taux d'ammoniac dans l'humeur aqueuse pour confirmer l'intoxication à l'ammoniac ( $\geq 2$  mg/100 mL).<sup>12</sup>

La concentration plasmatique moyenne en urée peut permettre de démontrer une ration trop riche en azote mais elle n'est pas interprétable sur le terrain en cas d'intoxication ponctuelle.<sup>7</sup>

## 7.5. Diagnostic différentiel

Il est important d'établir une liste de diagnostic différentiel face aux signes cliniques précédemment décrits. Ainsi, il faut pouvoir écarter les affections ci-dessous : <sup>12 25</sup>

- Les empoisonnements aux nitrates et/ou nitrites, aux pesticides organophosphorés et carbamates (notamment la strichnine) et aux pesticides à base d'hydrocarbures chlorés et de gaz toxiques (monoxyde de carbone, sulfure d'hydrogène, dioxyde d'azote). Bien que cela soit plus rare, il existe aussi des empoisonnements aux cyanures, au 4-méthylimidazole, au plomb et au sel.
  
- Une hypocalcémie ou une hypomagnésémie.
  
- Une affection hépatique.
  
- Une entérotoxémie.
  
- Un excès de soja brut dans la ration.
  
- Des encéphalopathies (leucoencéphalomalacie, encéphalopathie hépatique, polioencéphalomalacie, ...).
  
- Une adénomatose pulmonaire.
  
- Une maladie réglementée comme la rage, la maladie d'Aujzesky ou le Lyssavirus de la chauve-souris australienne.

## 8. Traitement

Lorsque le traitement est réalisé dans des conditions expérimentales, c'est-à-dire en ayant provoqué l'intoxication, le traitement réussit dans 91,7% des cas (dans l'étude en question). La guérison clinique est progressive et dure entre 1 à 4 heures : d'abord l'animal corrige son décubitus latéral en cubitus sternal, puis reprend des mouvements du rumen et de l'appétit avant de finir par se lever et reprendre une activité normale. <sup>24 25</sup>

Cependant sur le terrain, des études montrent que le traitement proposé est rarement efficace. Nous reviendrons sur ce point en discussion. <sup>12</sup>

### 8.1. Traitement spécifique

La première étape consiste à diminuer le pH en faisant ingérer 4-5 litres *per os* de solution acétique à 5% (par exemple du vinaigre) afin de baisser le pH du rumen. Ceci doit être répété toutes les heures jusqu'à diminution des signes cliniques. En effet, diminuer le pH permet d'éviter à l'ammoniac de passer la barrière intestinale. Ensuite, on peut accompagner ce gavage par de l'eau froide (0 à 4°C) jusqu'à 40 litres afin de diminuer l'activité de l'uréase. <sup>7</sup>  
<sup>29 30</sup>

Une étude a montré que l'injection d'arginine à 2mmol/kg a sauvé 1/3 des rats soumis à une dose acétate d'ammonium létale à 99,9%. Ce traitement n'a pas été testé chez les bovins. <sup>7</sup>

L'acide orotique (ou acide uracile-4-carbonique) peut être proposé pour prévenir les troubles digestifs par un excès d'urée dans l'alimentation lors d'intoxication chronique. Il est cependant inefficace en urgence face à une intoxication aiguë. <sup>9</sup>

### 8.2. Traitement éliminatoire

Pour les animaux de valeur économique importante, il est conseillé de réaliser une ruminotomie paralombaire afin de vidanger le rumen. <sup>7</sup>

Il est également possible de remplacer le contenu du rumen par une bouillie de foin et du contenu de rumen d'un animal en bonne santé. <sup>25</sup>

### 8.3. Traitement symptomatique

Il s'agit de corriger les signes cliniques de l'animal :

- Les crises convulsives peuvent être contrôlées par des anesthésiques injectables comme la xylazine (exemple : ROMPUN®). Certains auteurs mentionnent l'utilisation de pentobarbital sodique. On peut également administrer des solutions intraveineuses de gluconate de calcium et de magnésium pour soulager les crises tétaniques.<sup>25</sup>
- La déshydratation peut être corrigée par l'administration d'une perfusion de solution saline isotonique.<sup>25</sup>
- L'acidose sanguine peut se traiter par l'administration d'une solution de bicarbonate de sodium à 1,4%.<sup>31</sup>
- En cas de météorisation, on peut sonder le rumen à l'aide d'une sonde œsophagienne afin d'évacuer le gaz. En seconde intention et après stabilisation, il est possible d'administrer des glycérides oléiques.<sup>32</sup> De plus, en seconde intention pour les autres troubles digestifs, l'administration d'antispasmodiques (exemple : atropine ou dipyrone), de charbon ou de kaolin peut être réalisé.



## **DEUXIÈME PARTIE. ANALYSE DES DONNÉES DU CAPAE-OUEST**

### **I) Objectifs de l'étude**

Nous venons de voir que l'urée pouvait être toxique et présenter un danger pour les bovins à travers diverses modalités d'exposition et ainsi provoquer un tableau clinique grave et sévère.

En réalisant une étude rétrospective des intoxications des bovins par l'urée entre 1992 et 2022 à l'aide des données enregistrées dans la base de données du Centre Anti Poison Animal et Environnemental de l'Ouest (CAPAE-Ouest), nous allons tenter de comprendre les limites et les modalités d'intoxication aiguë dans la pratique vétérinaire en les comparant avec les données bibliographiques et les statistiques générales du CAPAE-Ouest.

Pour cela, nous allons tout d'abord présenter la base de données du CAPAE-Ouest en détaillant la démarche méthodologique de l'étude. Ensuite, nous exposerons les résultats de l'étude au sein de différentes figures, tableaux et tests statistiques. Pour terminer, nous allons discuter ces résultats et des limites de notre étude.

## **II) Matériel et Méthodes**

Dans cette partie, nous allons présenter les missions et le fonctionnement du CAPAE-Ouest ainsi que le contenu et la méthode d'exploitation de la base de données. Après avoir exposé les différents types de données recensées et les critères d'exclusion de l'étude, nous avons réalisé un état des lieux des données générales du centre.

### **1. Matériel**

#### **1.1. Présentation du CAPAE-Ouest**

Les animaux et l'environnement, comme pour les hommes, sont souvent exposés à divers composés chimiques. Les empoisonnements, selon la molécule en cause et les modalités d'ingestion, peuvent présenter un risque sur le court et/ou sur le long terme. Ainsi, il était nécessaire de mettre en place des structures aptes à répondre à ces problèmes.

Le premier Centre Anti Poison vétérinaire français a vu le jour en 1976 à Lyon et se nomme le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires de Lyon (ou CNITV). Le Centre Anti Poison Animal et Environnemental de l'Ouest (ou CAPAE-Ouest) de Nantes ouvre ses portes en 1992. Le CAPAE-Ouest est intégré à l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation (ou ONIRIS) de Nantes et est rattaché à l'Unité de Pharmacologie et Toxicologie.

## 1.2. Missions du CAPAE-Ouest

Le CAPAE-Ouest est un service permanent accessible à tout public, c'est à dire aussi bien les vétérinaires que les autres professionnels de santé ou que les particuliers. Il permet de résoudre les questions relatives à la toxicologie animal, l'environnement et les denrées alimentaires.

Le service assure les missions suivantes :

- Une aide aux vétérinaires pour la prise en charge des intoxications pour l'étiologie, la symptomatologie, le diagnostic et la thérapeutique.
- Une aide au grand public concernant les risques d'exposition et la recommandation d'une démarche à suivre en cas d'intoxication. Le site internet met également à disposition quelques monographies des toxiques les plus fréquents.
- Une formation des étudiants vétérinaires en toxicologie clinique via les travaux dirigés, les gardes CAPAE-Ouest en autonomie et un accompagnement régulier des enseignants.

La création d'une base de données à partir de l'ensemble des appels reçus depuis sa création afin de faire avancer la recherche clinique. En effet, l'ensemble des cas enregistrés et répertoriés permettent la rédaction d'articles, de thèses et l'avancée des connaissances en toxicologie clinique.

### 1.3. Fonctionnement

Le service du CAPAE-Ouest fonctionne selon deux systèmes distincts :

- La plateforme téléphonique, qui est joignable au 02 40 68 77 40, en ligne sept jours sur sept, toute l'année, de 8h30 à minuit. La permanence est assurée par des enseignants-chercheurs en toxicologie, des vétérinaires ou des étudiants vétérinaires de l'école vétérinaire Oniris. Elle a pour but d'apporter une réponse immédiate aux interrogations suivantes :
  - Le risque de l'animal exposé.
  - Le diagnostic.
  - La conduite à tenir, notamment sur les traitements à mettre en place s'il s'agit d'un vétérinaire.
  - Le pronostic.
  - Les prélèvements à réaliser.
  
- Une déclaration via l'adresse mail [capae.ouest@oniris-nantes.fr](mailto:capae.ouest@oniris-nantes.fr) ou directement en ligne via l'onglet « Déclarer un cas » à partir du site internet <https://www.centre-antipoison-animal.com>. Cette plateforme permet de gérer les cas les moins urgents ou de partager des cas résolus (par la guérison ou le décès) par les vétérinaires ou des particuliers. Elle est complètement assurée par des enseignants-chercheurs. Le site Internet comprend également de nombreuses fiches pratiques organisées selon la nature des toxiques.

Ces deux services sont accessibles gratuitement à tous. Il est possible de réaliser des dons spontanés ou d'adhérer à une cotisation annuelle sur le site Internet.

#### 1.4. Base de données du CAPAE-Ouest

A chaque nouvel appel, une fiche papier est créée puis convertie ensuite dans une base de données informatisée. Elles permettent de rassembler facilement les commémoratifs, l'anamnèse, les symptômes, les gestes déjà réalisés et la réponse donnée. Ces fiches permettent également une synthèse des informations, afin de donner une réponse adaptée et rapide à l'interlocuteur et de faciliter sa relecture par une personne extérieure. Enfin, ces fiches permettent de réaliser un suivi des cas.

Un exemple de fiche informatique se trouve dans la [Figure 5](#). Les informations obtenues sont :

- La date et l'heure de l'appel.
- Le nom ou la qualité du répondant.
- Des renseignements divers quant au type d'exposition (s'il est avéré ou s'il s'agit d'une simple demande de renseignement), du type de toxique (médicament humain, médicament vétérinaire, alimentation animale, eau d'abreuvement, pollution, risque consommateur, phytothérapie humaine ou phytothérapie vétérinaire) et s'il est nécessaire de rappeler l'appelant.
- La qualité de l'appelant notamment s'il s'agit d'un vétérinaire, d'un autre professionnel de santé ou d'un particulier.
- Ses coordonnées afin de réaliser un suivi et de permettre une analyse ultérieure des données épidémiologiques.
- Les informations concernant les animaux exposés : l'espèce, la race, le sexe, l'âge, le poids, le nombre d'animaux exposés, le nombre d'animaux atteints et le nombre d'animaux décédés.
- Les informations sur le(s) toxique(s) impliqué(s) : son nom d'usage (molécule ou espèce), son nom déposé et sa catégorie.
- La dose qui a été ingérée, son imputabilité (voir plus bas), et la sévérité de l'intoxication (voir plus bas).
- L'ensemble des symptômes décrits par l'appelant.
- Une partie commentaire relatant l'ensemble des faits, notamment les circonstances d'intoxication (date, heure, circonstances d'exposition), le délai et l'ordre d'apparition des symptômes, les actes réalisés, les questions de l'appelant, la réponse du répondant, les divers documents transmis et les traces de suivis.

Suite à l'appel téléphonique, le répondeur va devoir évaluer deux paramètres qui ont été cités précédemment :

- La sévérité de l'intoxication, aussi appelée Poisoning Severity Score (ou PSS). Elle repose sur une note allant de 0 à 4. La signification des chiffres est décrite dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Signification du score du PSS

<b>0 : NULLE</b>	Absence de symptômes ou de signes cliniques
<b>1 : MINEURE</b>	Symptômes légers, transitoires et spontanément résolutifs
<b>2 : MODÉRÉE</b>	Symptômes prononcés ou prolongés
<b>3 : SÉVÈRE</b>	Symptômes graves ou menaçant le pronostic vital
<b>4 : FATAL</b>	Mort

- L'imputabilité du toxique. Il s'agit de la probabilité pour laquelle le toxique suspecté est corrélé avec le tableau clinique présenté. Le calcul est automatiquement réalisé par un algorithme utilisant les paramètres décrits dans le Tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : Signification des différents paramètres de l'imputabilité


<b>EXPOSITION</b>	Certaine, Possible, Inconnue, Peu probable.
<b>DOSE</b>	Inconnue, Compatible, Peu compatible, De comptabilité inconnue
<b>DELAI D'APPARITION DES SYMPTÔMES</b>	Suggestif, Compatible, Peu compatible, Inconnu, Absent, De compatibilité inconnue
<b>TABLEAU CLINIQUE</b>	Suggestif, Compatible, Incomplet, En partie compatible, Peu compatible, De compatibilité inconnue, Non-observé, Absent
<b>AUTRE EXPLICATION</b>	Probable, Possible, Absente, Sans objet


Le résultat est une valeur numérique située entre 0 et 100, reflétant la probabilité et ainsi permettant de classer l'imputabilité supposée. Un score faible traduit une faible probabilité que le toxique soit en cause, tandis qu'un score élevé est en faveur d'une corrélation entre le toxique et la symptomatologie. La valeur associée à l'imputabilité du toxique est décrite dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Score défini en fonction de l'imputabilité du toxique

<b>Imputabilité</b>	<b>Improbable</b>	<b>Peu probable</b>	<b>Douteux</b>	<b>Probable</b>	<b>Très probable</b>
<b>Score</b>	< 24	24 à 39	40 à 63	64 à 79	≥80

Enfin, lorsque cela est possible, le suivi se fait en rappelant le vétérinaire ou le particulier pour connaître l'évolution du cas (notamment des signes cliniques, des recherches diagnostics ou des traitements réalisés par un vétérinaire...).





ÉCOLE NATIONALE  
VÉTÉINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION

---

Fiche [Rechercher](#) [Déclaration](#) [Toxiques](#) [Stat](#) [Déconnexion](#)

Référence  
157424

Qualité \* 14 /09 /2022

Repondre

Type d'appel  
 Animal exposé  
 Animal non exposé

A noter  
 Pollution  
 Risque consommateur  
 Phytothérapie humaine  
 Phytothérapie vétérinaire

---

Tel \* | Qualité \* | Sur conseil véto

Nom \* | Ville | Email

Cp \* | Pays France

Demander

---

Espèce		Sexe		Age		Poids		Atteints		Morts	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> M	<input type="radio"/> F	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> M	<input type="radio"/> F	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> M	<input type="radio"/> F	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

---

**Toxiques**

Nom

ND

Rubrique

Biocide TP  | De 1 à 23

PSS (?)  0  1  2  3  4

Dosé  2ème toxique

**Imputabilité**

Exposition \*  
 certaine  
 possible  
 inconnue  
 peu probable

Dose \*  
 inconnue  
 compatible  
 peu compatible  
 incompatibilité inconnue

Délai apparition symptômes \*  
 suggestif  
 compatible  
 incompatible  
 comp en partie  
 peu compatible  
 non observé

Autre explication  
 probable  
 possible  
 absente  
 Sans objet

---

**Symptômes**

**Commentaire**

---

Validation:  Enregistrer

Spécifier ?PSS ?

Sélect. fichiers

Aucun fichier choisi

---

Capae

Le 14-09-2022 14:40 Tps: 58 amaud boucard@oniris-nantes.fr nantes (3)

Infoburo

Figure 5 : Fiche informatique vierge issue de la base de données du CAPAE

## 2. Méthode

### 2.1. Période d'étude

La période de cette étude comprend l'année 1992, soit l'ouverture officielle du CAPAE-Ouest, jusqu'au 31 décembre 2022 sur les appels concernant une potentielle intoxication par l'urée chez les bovins.

### 2.2. Sélection des cas et tri des données

#### 2.2.1. Recherche des cas



Afin de rechercher les cas en lien avec l'intoxication par l'urée chez les bovins, nous avons utilisé les critères de l'espèce « Bovin » et le toxique « Urée » dans l'onglet « Rechercher » de la base de données du CAPAE. Ensuite, l'ensemble des fiches ayant répondu à cette démarche ont été analysées. Une illustration de la démarche se trouve sur la [Figure 6](#).

#### 2.2.2. Informations étudiées

Après avoir obtenu la liste des fiches concernant l'intoxication de l'urée chez les bovins à l'aide de la fonction « Rechercher », elles ont ensuite été résumées et référencées dans un tableur afin de mieux analyser les données par critère. Ce tableau n'est pas distribué en annexe, mais chaque critère analysé sera source d'un graphique, d'une analyse et d'une discussion. Les critères sélectionnés afin de réaliser ce tableau sont :

- La référence CAPATOX afin de pouvoir facilement retrouver la fiche.
- La qualité de l'appelant (particulier ou vétérinaire).
- Le motif de l'appel (par exemple un renseignement sur la toxicité ou sur la conduite à tenir).
- La date de l'appel.
- La région géographique.
- Le nombre d'animaux exposés, atteints et décédés.
- La race, l'âge, le sexe, et le poids des animaux exposés.
- La certitude de l'exposition (certaine ou possible).
- Les circonstances d'exposition.
- La prise en charge avant l'appel.
- La sévérité de l'intoxication avec le Poisoning Severity Score (ou PSS).
- Le score d'imputabilité.
- Le tableau clinique ainsi que le délai d'apparition des symptômes.
- La dose ingérée.
- La réponse donnée par le répondeur.
- Le suivi s'il y en a un.



ÉCOLE NATIONALE VÉTÉINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION

**Fiche** | **Rechercher** | **Déclaration** | **Toxiques** | **Stat** | **Déconnexion**

**Référence** | **Nom** | **Espèce** | **Toxique**

Vomissements  Hypersalivation  Tremblements  Apathie  Ataxie  Mort

**Symptôme :**

et > | et > |

**Rubrique :**

Médicament humain  Pollution  
 Médicament vétérinaire  Risque consommateur  
 Alimentation animale  Phytothérapie humaine  
 Eau abreusement  Phytothérapie vétérinaire

Centre | Depuis le | (AAAA-MM-JJ)  
 | | Jusqu'au | (AAAA-MM-JJ)

Probable |

Figure 6 : Illustration de la démarche de recherche de cas dans la base de données du CAPAE

### 2.2.3. Rappel des cas du CAPAE-Ouest

Rappeler les personnes qui ont téléphoné au CAPAE permet de connaître l'évolution des animaux exposés et d'enrichir le cas. Les appels ayant pour objet l'intoxication à l'urée n'ont pas été systématiquement rappelés. Pour cette étude, nous avons essayé de rappeler les cas entre 2020 et 2022. Malheureusement, la plupart des vétérinaires qui étaient sur le cas ne font plus partie de la structure et l'historique du cas a été perdu par la clinique. Nous avons pu rappeler le cas de 2022 et obtenir un suivi ainsi que des compléments d'information (*Exemple : Fiche 151317 dans III. Résultats 2.7. Évolution des cas*).

Ainsi, seules les fiches mentionnant un suivi pourront faire office de cas rappelés.

### 2.3. Analyse statistique

Différents tests statistiques ont été utilisés afin d'exploiter nos données.

- Test du khi-deux d'indépendance. Ce test permet d'étudier si deux variables sont probablement liées ou non.
- Test de Fisher. Ce test remplace le précédent lorsque l'effectif est trop faible pour effectuer un test du khi-deux d'indépendance.
- Test de corrélation entre deux variables. Ce test permet d'évaluer l'association entre deux variables.

### 3. État des lieux du CAPAE-Ouest

Dans cette partie, nous allons présenter les données générales épidémiologiques du CAPAE dans leur globalité afin de les comparer ultérieurement à nos résultats. Tout d'abord, nous révélerons les données totales du CAPAE comprenant l'ensemble des espèces puis dans un deuxième graphique les données totales du CAPAE des bovins. Ces données seront ensuite comparées avec les résultats de l'étude.

Ces données ont été recueillies en octobre 2022. Au total, la base de données du CAPAE compte au 07 septembre 2022 plus de 157 000 appels.

#### 3.1. Évolution du nombre d'appels au cours du temps

La répartition des appels annuels totaux entre 1992 et 2021 est représentée dans la [Figure 7](#), et celle des bovins dans la [Figure 8](#).

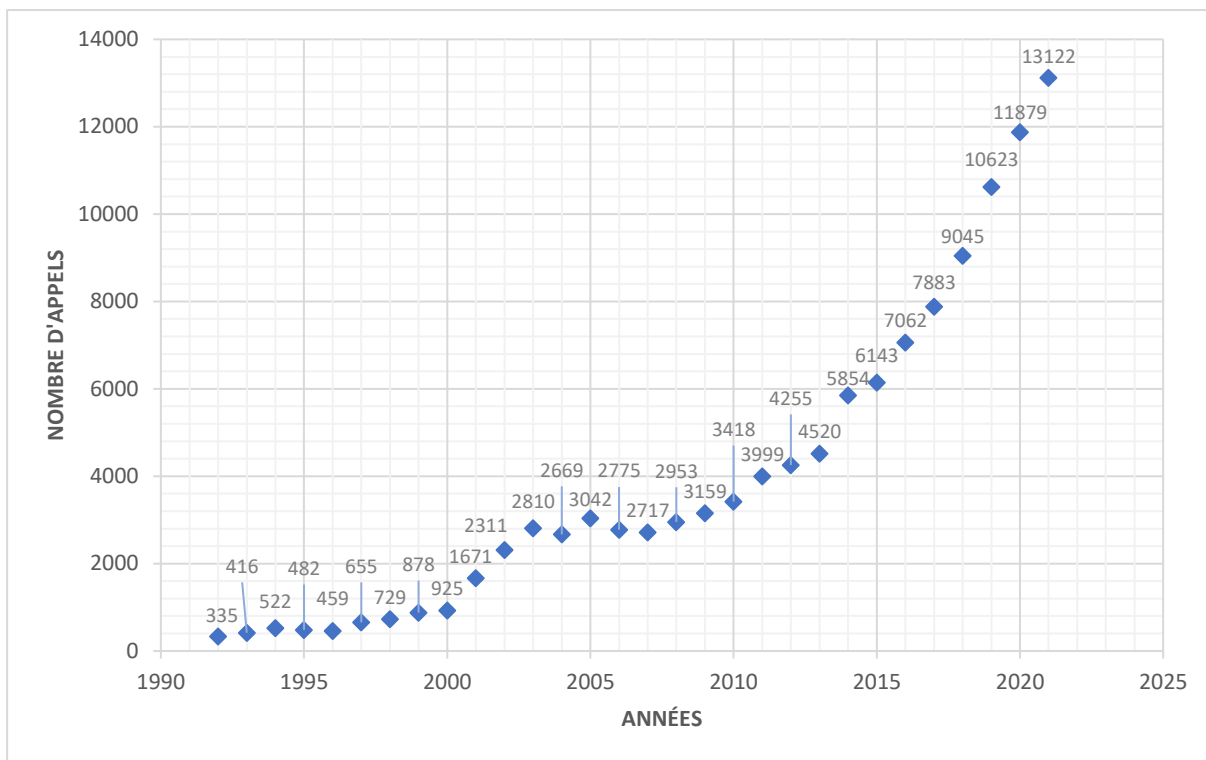
On remarque dans le premier graphique que :

- Le nombre d'appels augmente d'année en année.
- 3,2 fois plus d'appels ont été enregistrés en 2021 qu'en 2011.
- 7,8 fois plus d'appels ont été enregistrés en 2021 qu'en 2001.

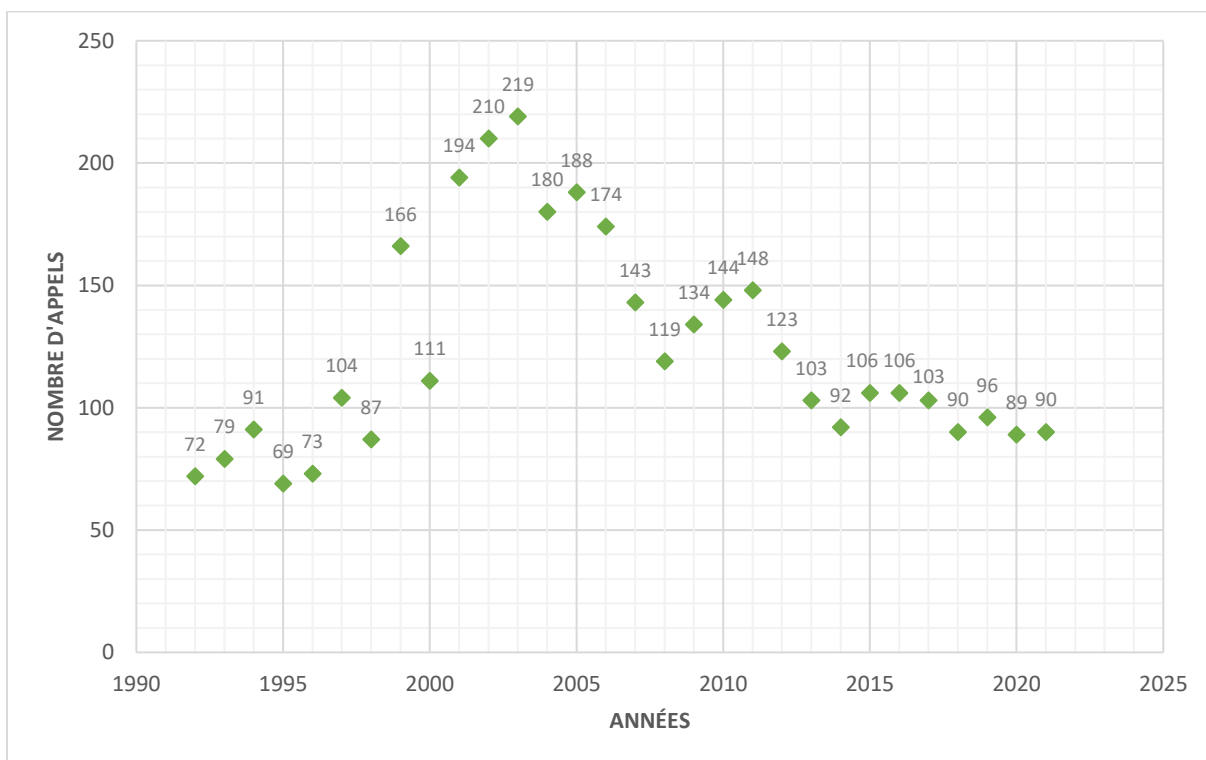
Dans la seconde figure, on observe :

- Une évolution des appels en courbe de Gauss centrée entre l'année 2001 et 2006.
- Une légère augmentation des appels entre 2008 et 2011.
- Une diminution des appels entre 2011 et 2013.
- Une stagnation des appels entre 2013 et 2021.

Les deux figures ne sont pas similaires (*test de corrélation = -0,2*).



**Figure 7 : Répartition annuelle des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**



**Figure 8 : Répartition annuelle des appels concernant les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**

### 3.2. Répartition mensuelle du nombre d'appels

La répartition mensuelle des appels totaux entre 1992 et 2021 est représentée dans la [Figure 9](#), et celle des bovins dans la [Figure 10](#).

On s'aperçoit dans le premier histogramme que :

- Le mois a une importance dans la répartition des appels ( $p\text{-value} < 2.2e-16$ ).
- La majorité des appels se trouvent au printemps (avril et mai) et en automne (octobre).
- La minorité des appels se rencontrent en hiver (décembre à février).

Dans le second histogramme :

- La différence de répartition est moins importante ( $p\text{-value} = 0.007941$ ).
- La majorité des appels se trouvent au printemps (mars à juin) et en fin d'été (septembre et octobre).
- La minorité des appels se rencontrent également en hiver (décembre à février) et au mois de juillet.

La répartition au printemps et en hiver est plutôt similaire entre les deux graphiques ( $\text{test de corrélation} = 0,47$ ).

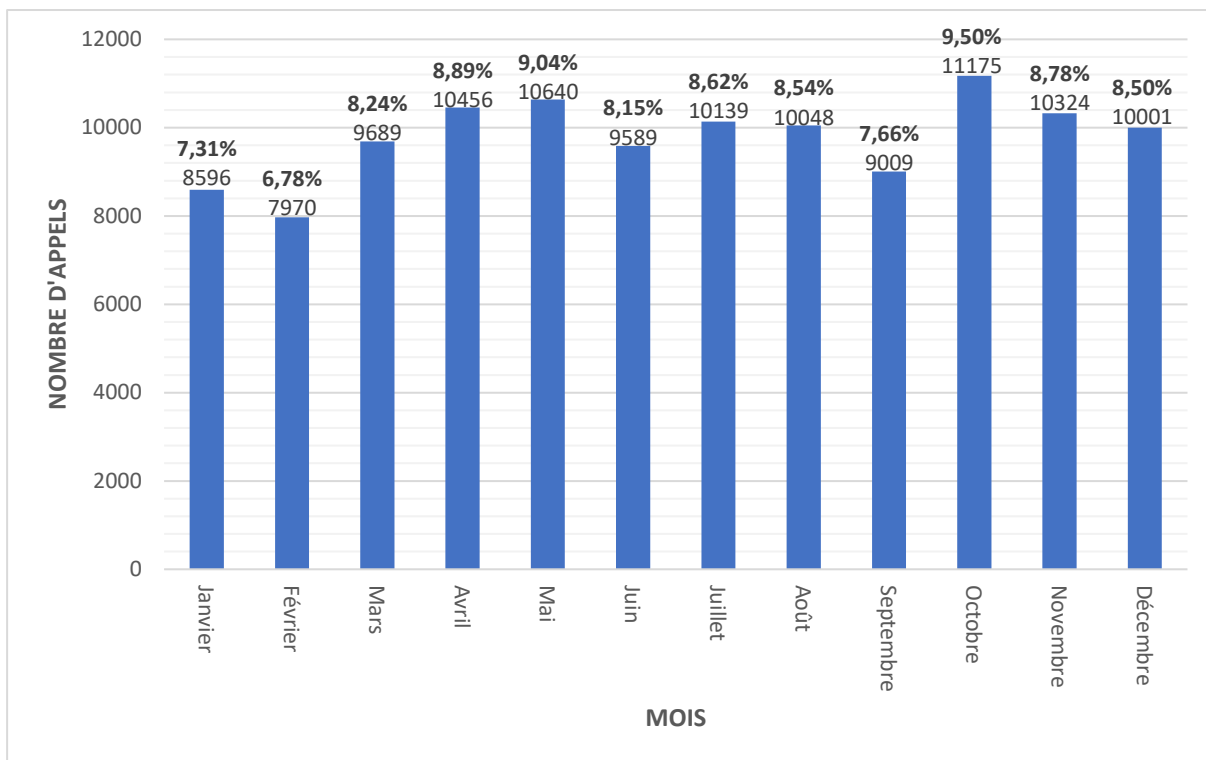


Figure 9 : Répartition mensuelle des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021

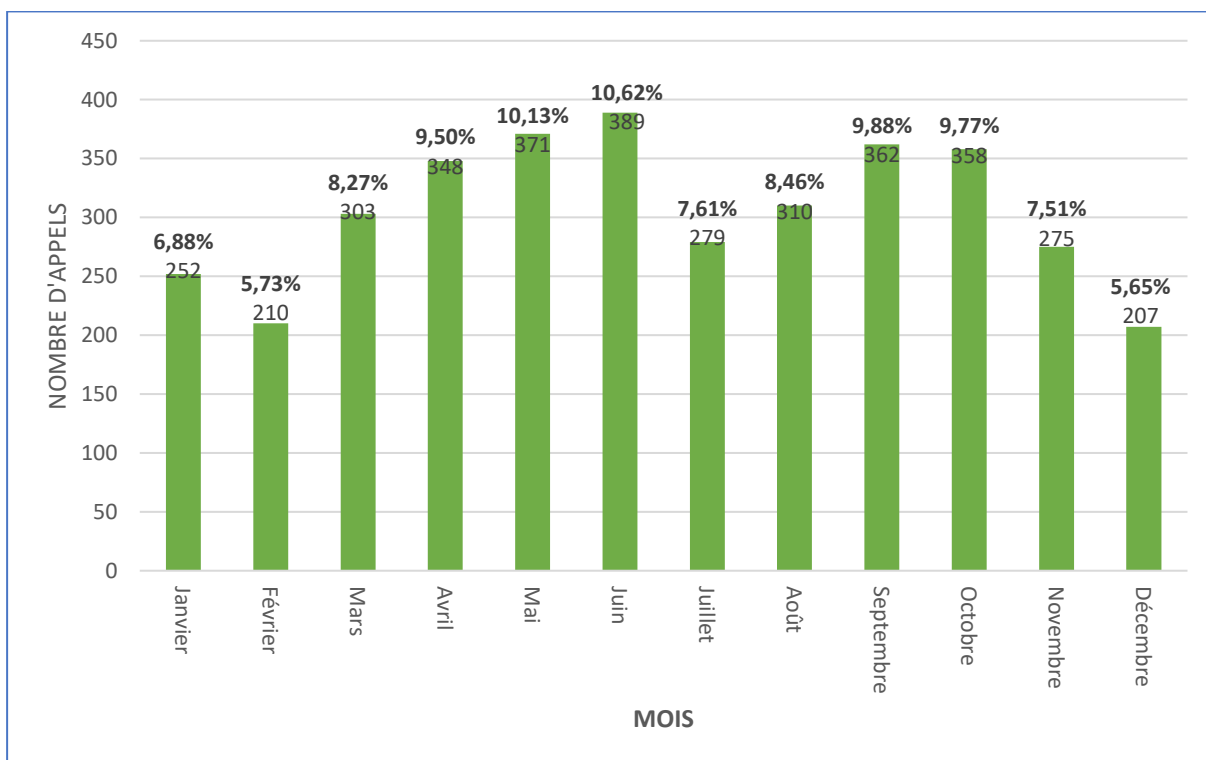


Figure 10 : Répartition mensuelle des appels concernant les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021

### 3.3. Répartition géographique du nombre d'appels

La répartition géographique des appels totaux entre 1992 et 2021 est représentée dans la Figure 11, et celle des bovins dans la Figure 12. Les appels concernant les métropoles, les appels non renseignés et les appels provenant de l'étranger n'apparaissent pas sur ces figures. Les régions grisâtres correspondent à une absence d'appels concernant la région en question.

Dans les deux cartes, on note que les appels proviennent principalement de l'Ouest de la France (Pays de la Loire, Bretagne...).

Les deux cartes sont très similaires (*test de corrélation = 0,9*).

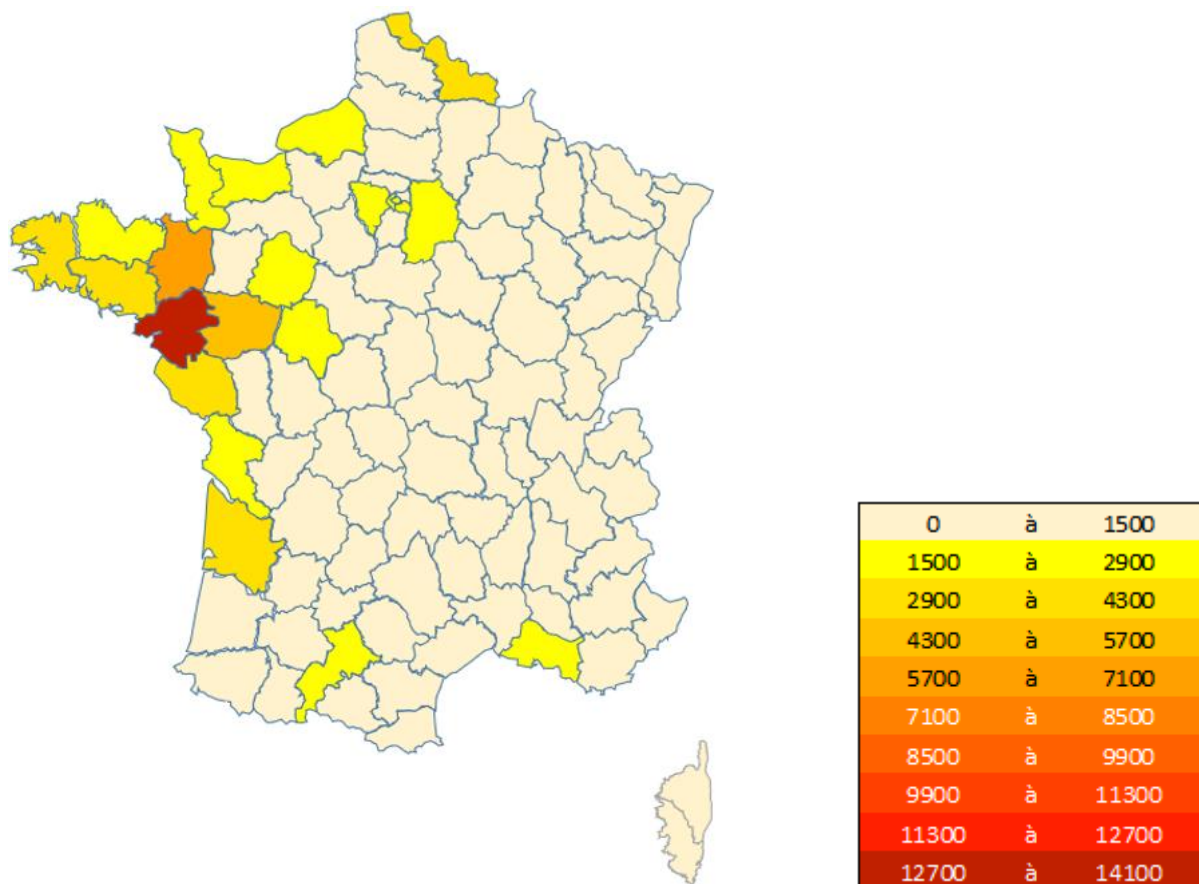


Figure 11 : Répartition géographique des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021

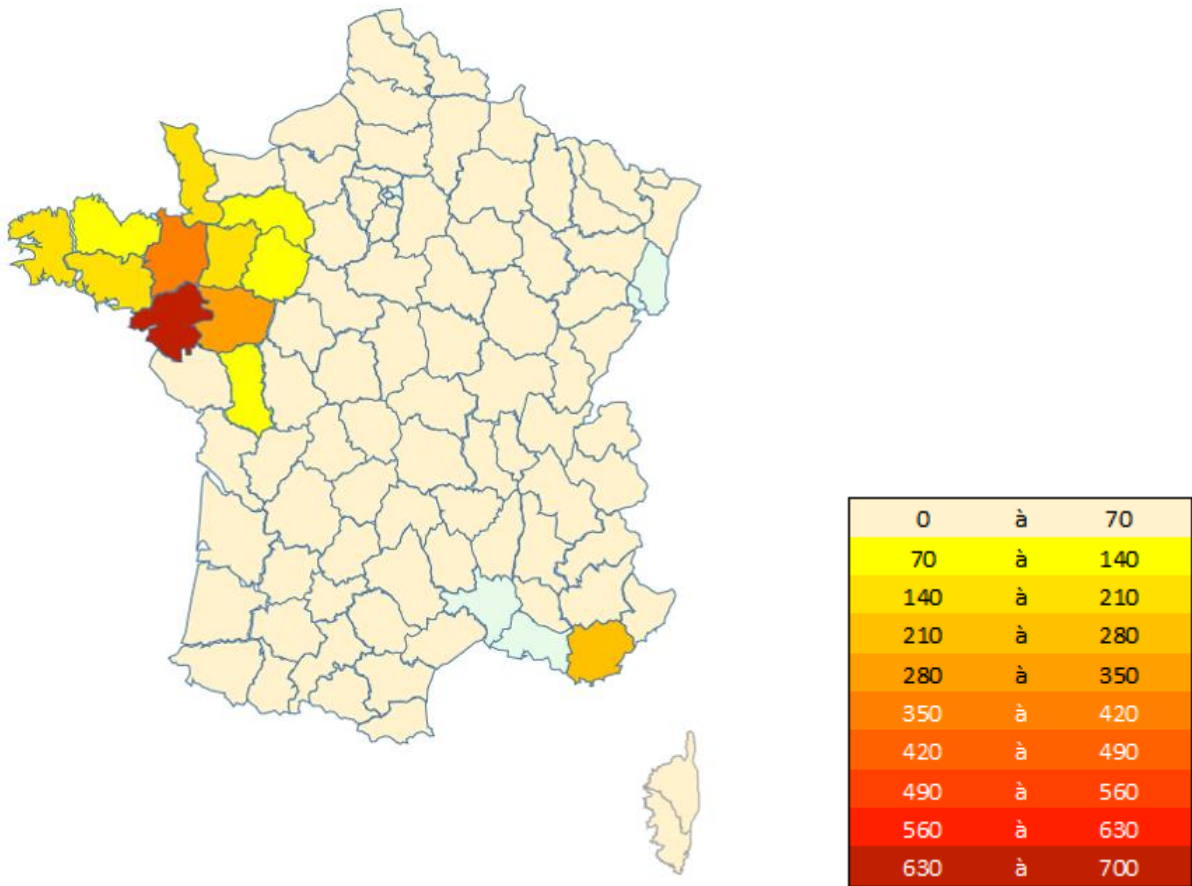


Figure 12 : Répartition géographique des appels concernant les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021



### 3.4. Répartition par demandeur

La répartition par demandeur des différents appels entre 1992 et 2021 est représentée dans la Figure 13, et celle des bovins dans la Figure 14. Ces figures sont classées en plusieurs catégories :

- Les agriculteurs, c'est-à-dire toutes les professions comprenant les éleveurs, les organismes agricoles, les techniciens d'élevage...
- Les vétérinaires, comprenant les vétérinaires en exercice, les étudiants vétérinaires, les ASV et les ENV.
- Les autres professionnels de santé, comme par exemple, les infirmiers, les médecins, les laboratoires d'analyse, et les services travaillant dans la recherche.
- Les particuliers, c'est-à-dire tout le reste, comprenant également les agriculteurs et les autres professionnels de santé si la question de leur métier n'a pas été posée au moment de la création de la fiche.
- Les non renseignés.

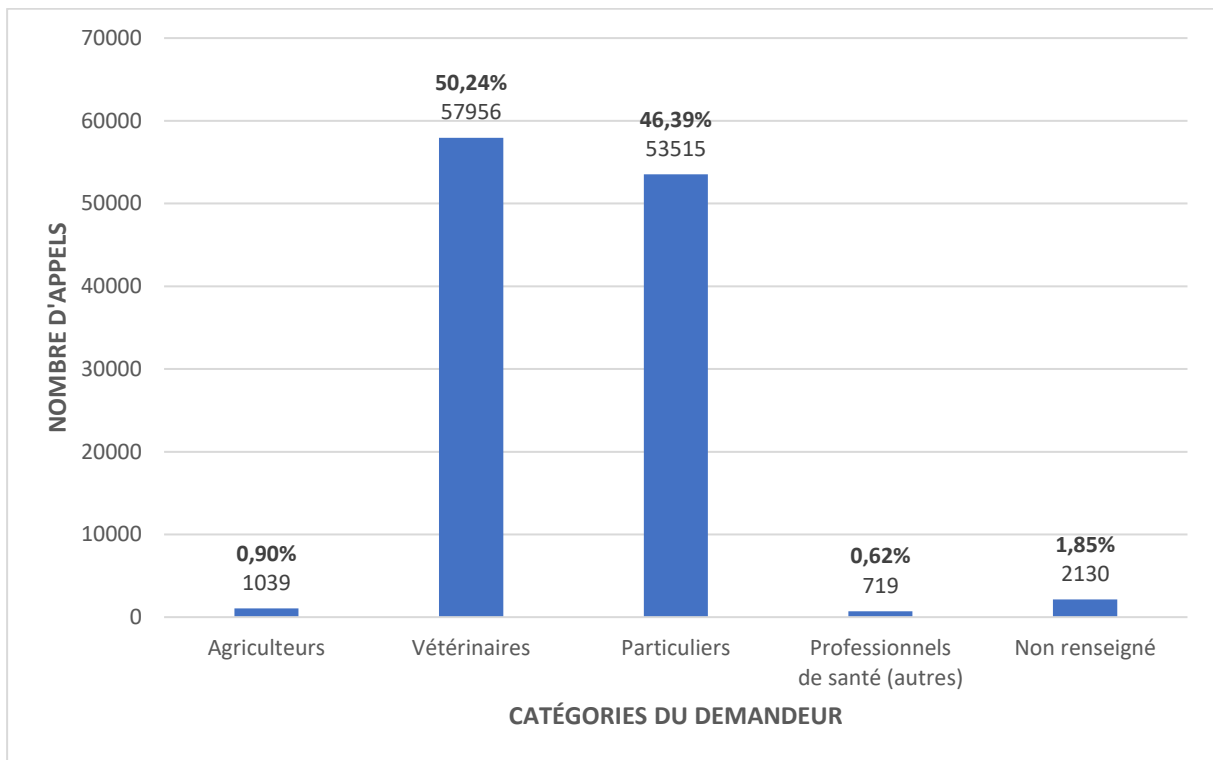
Pour les appels totaux, on découvre que :

- La majorité des appels sont partagés entre les vétérinaires (50,24%) et les particuliers (46,39%).
- Les agriculteurs (0,90%) et les autres professionnels de santé (0,62%) répondent à une très faible minorité.

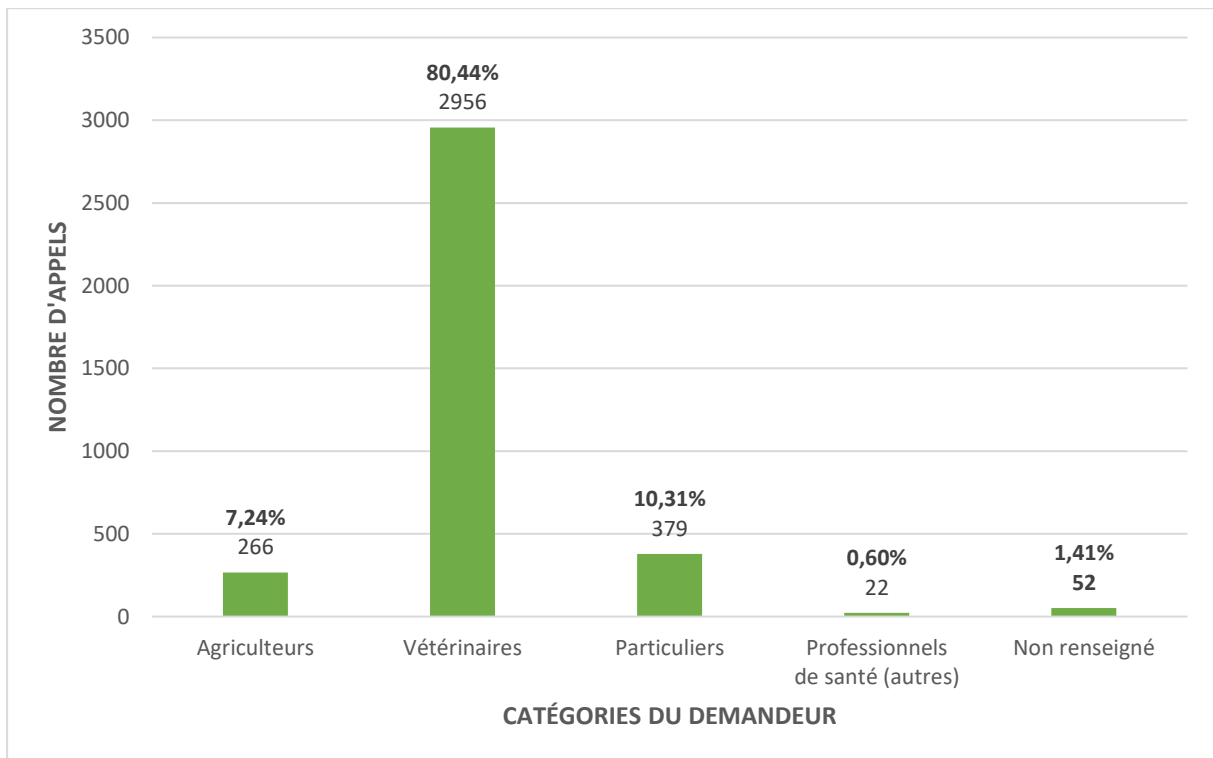
Quand on s'intéresse à la répartition des appels concernant les bovins, on observe que :

- La proportion de vétérinaires (80,44%) est beaucoup plus importante que celle des particuliers (10,31%).
- Les appels concernant les agriculteurs (7,24%) sont bien plus importants que le premier graphique.
- Le nombre d'appels concernant les autres professionnels de santé est cependant constant (0,60%).

Les deux graphiques sont très similaires (*test de corrélation = 0,72*).



**Figure 13 : Répartition par demandeur des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**



**Figure 14 : Répartition par demandeur des appels concernant les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**

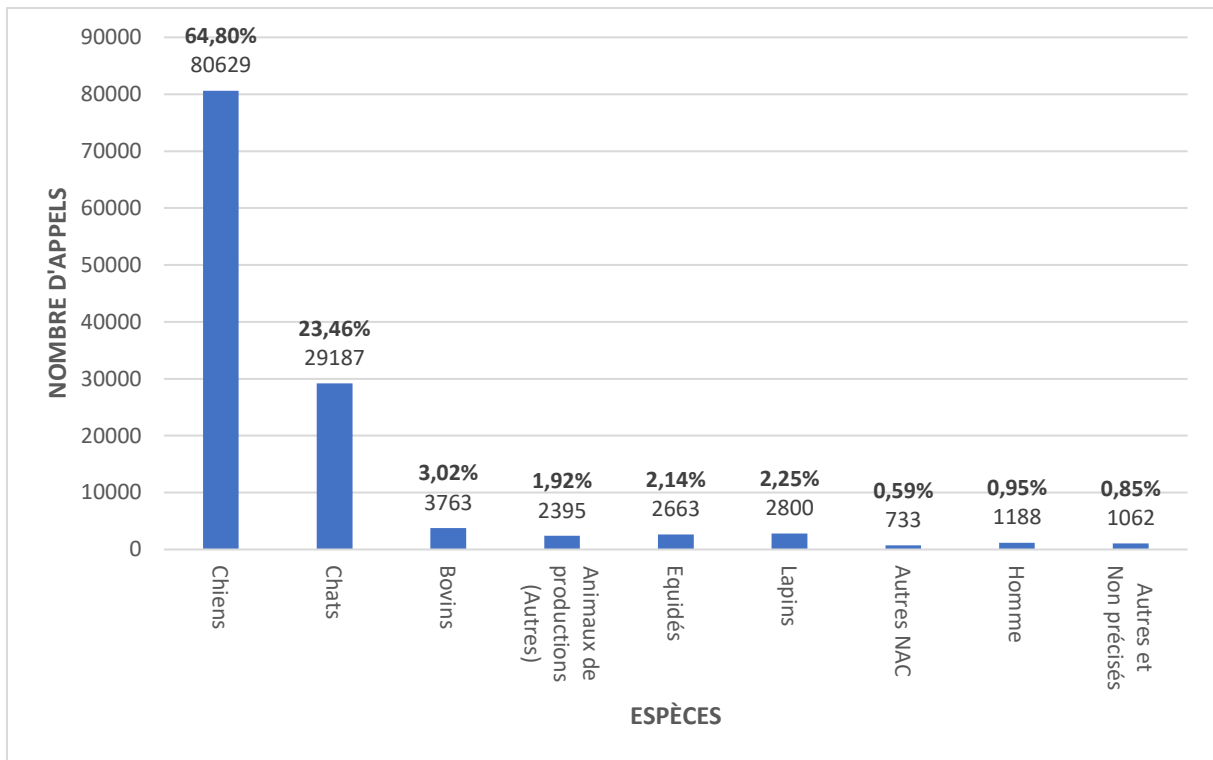
### 3.5. Répartition en fonction des espèces

La répartition en fonction des espèces des appels totaux entre 1992 et 2021 est représentée dans la Figure 15. Cet histogramme représente les catégories suivantes :

- Les chiens.
- Les chats.
- Les bovins.
- Les autres animaux de productions, c'est-à-dire les petits ruminants, les oiseaux de productions, les suidés domestiques.
- Les équidés.
- Les lapins.
- Les autres NAC. Incluant les rongeurs, les reptiles...
- L'homme.
- Les autres et non précisés. Comme par exemple, les animaux sauvages.

On discerne la répartition suivante :

- Une très grande majorité de chiens (64,80%) et de chats (23,46%).
- Une plus faible proportion de bovins (3,02%), de lapins (2,25%), d'équidés (2,25%) et des autres animaux de production (1,92%).
- Enfin, on décèle une minorité d'appels concernant les Hommes (0,95%), les « autres et non précisés » (0,85%) et les autres NAC (0,59%).



**Figure 15 : Répartition en fonction des espèces des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**

### 3.6. Répartition par toxique

La répartition par toxique des différents appels entre 1992 et 2021 est représentée dans la Figure 16, et celle des bovins dans la Figure 17. Les toxiques ont été classés dans les catégories suivantes :

- Les aliments. Impliquant également les additifs alimentaires.
- Les animaux. Il peut s'agir des animaux venimeux, vénéneux ou non. On y trouve des insectes, des acariens, des mammifères et des poissons.
- Les médicaments. Qu'ils soient d'une spécialité humaine ou vétérinaire.
- Les pesticides. Soit les insecticides, les fongicides, les herbicides et les destructeurs de nuisibles (les rodenticides, les taupicides, les corvicides et les molluscicides...).
- Les plantes. Y compris les champignons.
- Les polluants. Ce qui inclut les produits industriels, les produits ménagers, les métaux, les engrais et les gaz.
- Les toxiques NP (ou non précisés). Dans cette catégorie ont été rangés les autres toxiques non identifiés ou non renseignés, les maladies et les agents physiques.

Pour l'ensemble des appels, on remarque que :

- Une majorité des appels traitent des médicaments (28,39%), pesticides (18,45%), plantes (15,42%) et polluants (15,23%).
- Une minorité correspond aux aliments (7,38% dont 66,4% de chocolat) et aux animaux (2,50%).

Pour les bovins, on observe :

- Une majorité concernant les plantes (32,60%), les pesticides (21,29%), les polluants (17,33%) et les médicaments (14,57%).
- Une minorité concernant les aliments (3,54%) et quelques cas d'animaux (0,25%).

Les deux graphiques sont plutôt similaires (*test de corrélation = 0,57*).

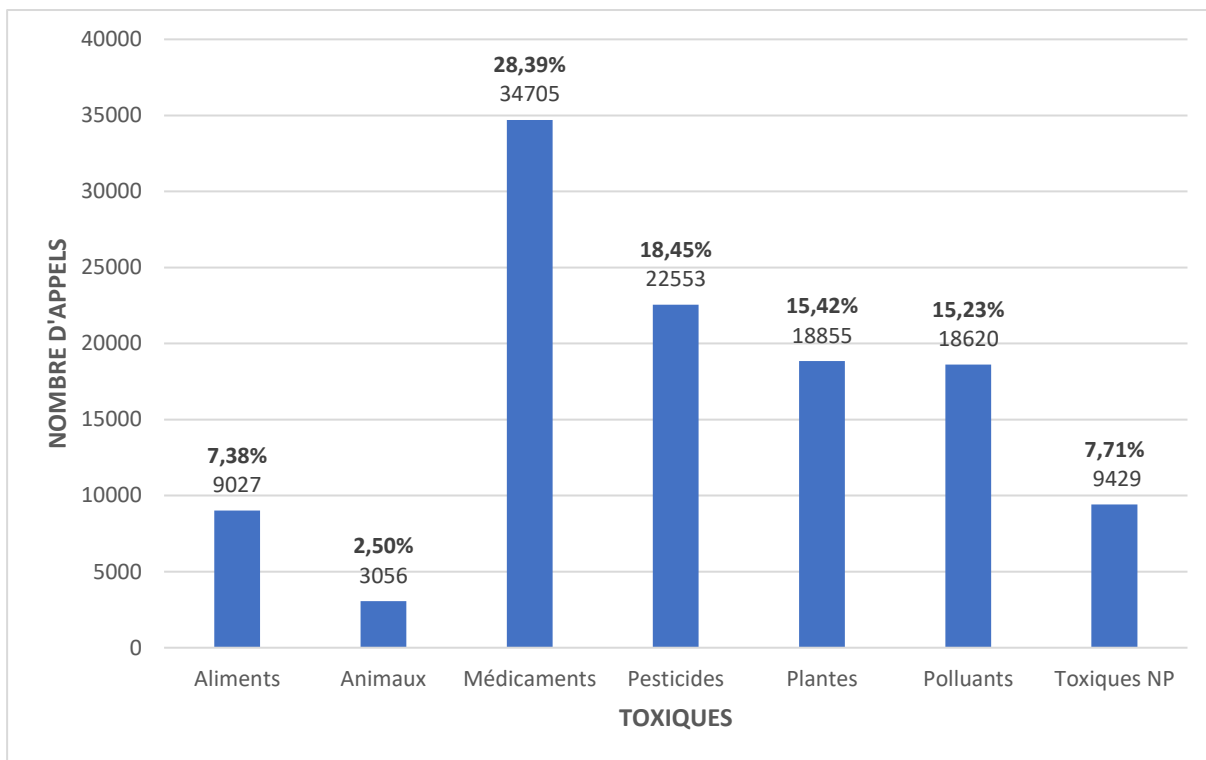


Figure 16 : Répartition par toxique des appels totaux enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021

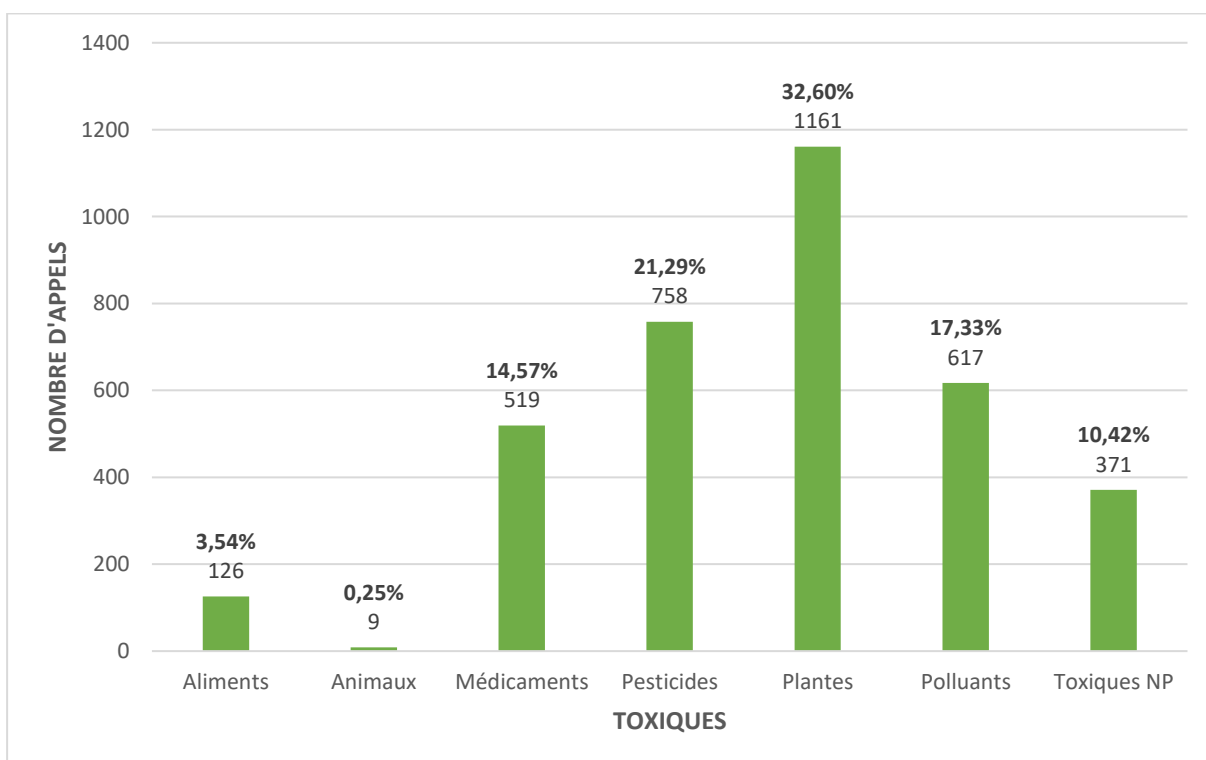


Figure 17 : Répartition par toxique des appels concernant les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021

### 3.7. Répartition selon le score d'imputabilité

La répartition selon l'imputabilité de l'ensemble des toxiques de la base de données entre 1992 et 2021 est représentée dans la [Figure 18](#), et celle des bovins dans la [Figure 19](#). Lors de la recherche de l'imputabilité pour la réalisation de ces deux figures, il est possible que le logiciel nous ait donné des valeurs sous-estimées.

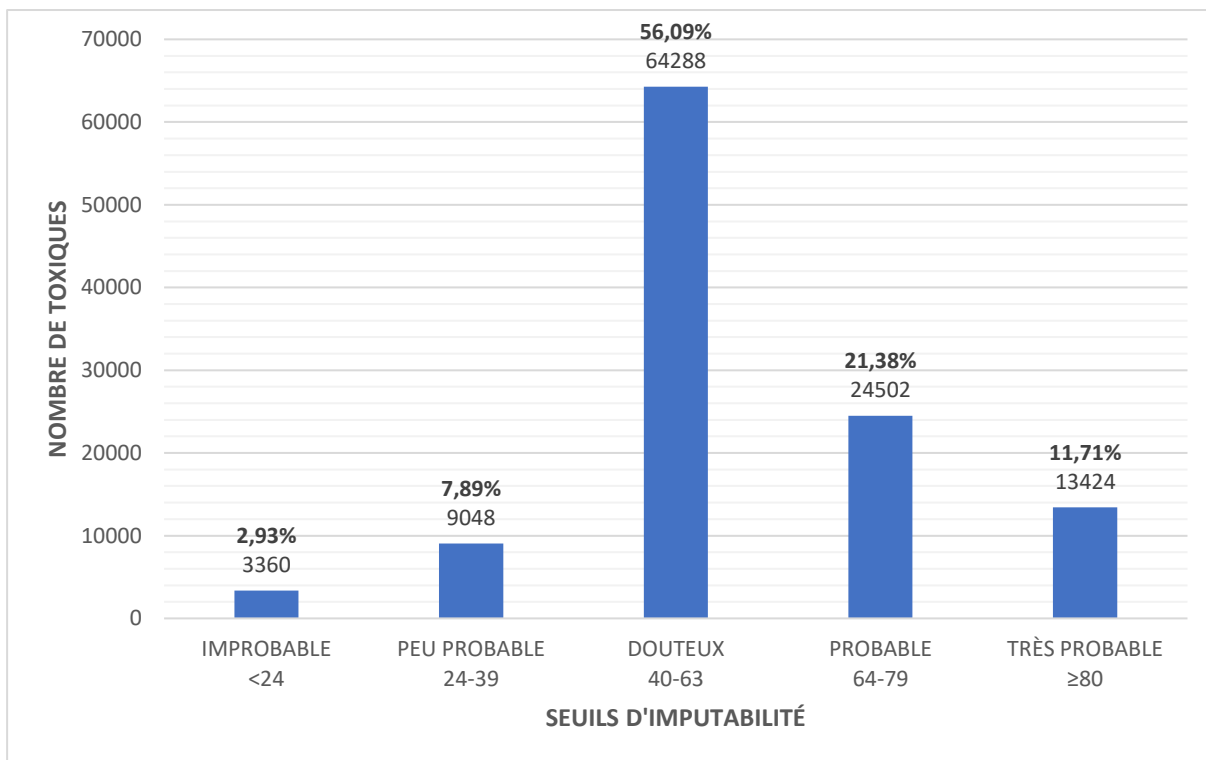
Pour l'ensemble des appels, on remarque que :

- La majorité des appels sont douteux (56,09%).
- Sinon, les appels sont probables (21,38%) ou très probables (11,71%).
- Les toxiques peu probables (7,89%) et improbables (2,93%) sont minoritaires.

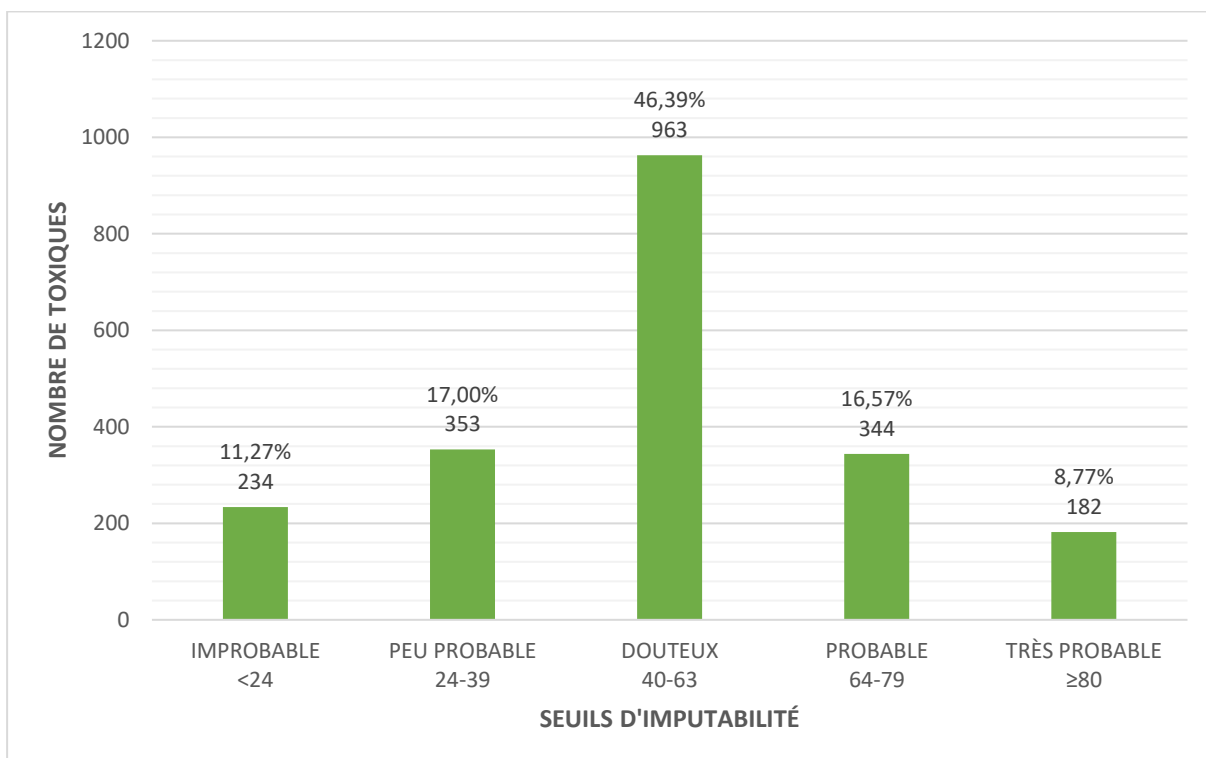
Quand on se penche sur la répartition chez les bovins, on retrouve :

- Une majorité d'appels douteux (46,69%).
- Le reste de la répartition est plus homogène que le premier graphique.
- Les appels probables (16,57%) et très probables (8,77%) sont moins fréquents que les appels peu probables (17%) et improbables (11,27%).

Les deux graphiques sont très similaires (*test de corrélation = 0,95*).



**Figure 18 : Répartition par seuil d'imputabilité des appels concernant l'ensemble des toxiques de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**



**Figure 19 : Répartition par seuil d'imputabilité des appels concernant l'ensemble des toxiques des bovins de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**



### 3.8. Répartition par symptôme

La répartition par symptôme de l'ensemble des toxiques de la base de données entre 1992 et 2021 est représentée dans la [Figure 20](#), et celle des bovins dans la [Figure 21](#). Lors de la recherche des symptômes pour la réalisation de ces deux figures, il est possible que le logiciel nous ait donné des valeurs sous-estimées. De plus, comme certains symptômes ont été mal renseignés, et au vu du nombre très important d'entrées, seuls les symptômes ayant un effectif  $\geq 5$  ont été retenus pour cette partie. Enfin, le nombre de valeurs non renseignées n'a pas pu être calculé ainsi que les lésions d'autopsie. Donc, ces données ne sont qu'une estimation et elles sont probablement sous-estimées.

Nous avons classé les symptômes arbitrairement dans diverses catégories. Celles-ci sont décrites dans l'[ANNEXE 1](#).

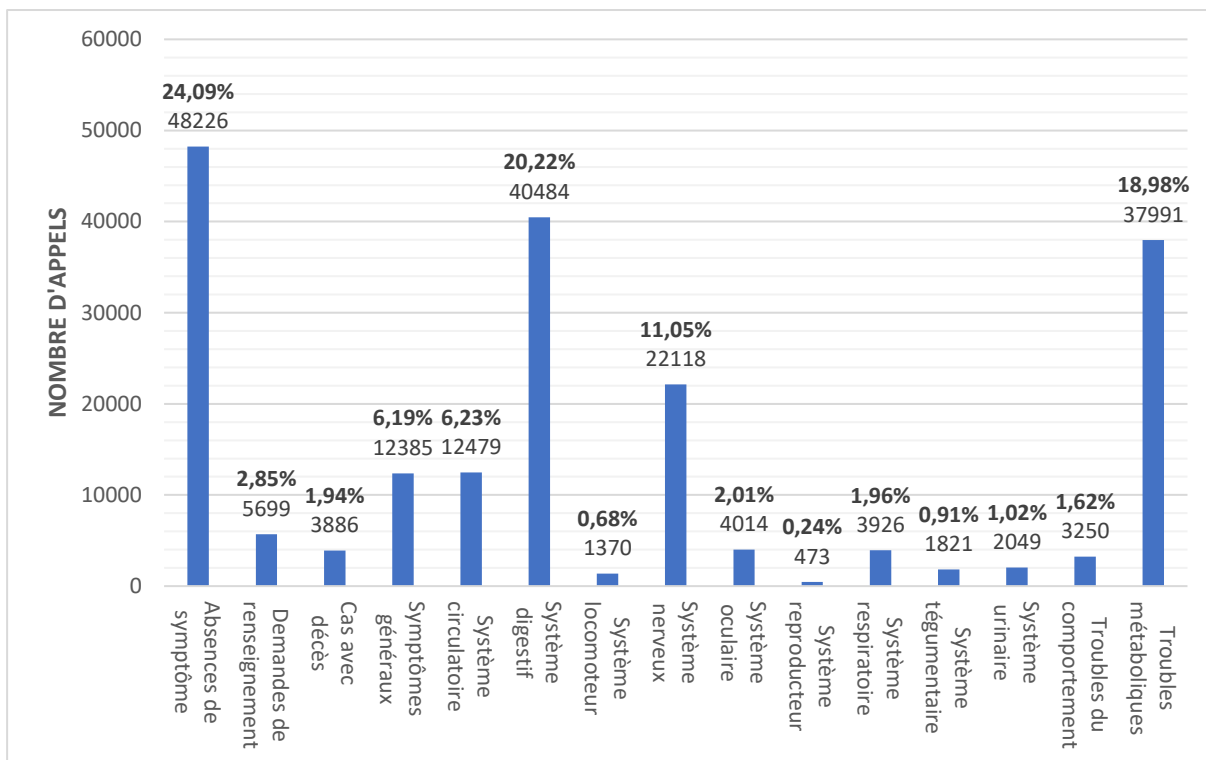
On remarque pour les appels totaux ([Figure 20](#)) que :

- La majorité des appels correspond à une absence de symptôme (24,09%), une atteinte du système digestif (20,22%), des troubles métaboliques (18,98%) et une atteinte du système nerveux (11,05%).
- Quelques cas avec des symptômes généraux (6,19%) et des atteintes du système circulatoire (6,23%).
- La minorité des appels concerne le système locomoteur (0,68%), le système reproducteur (0,24%), le système respiratoire (1,96%), le système tégumentaire (1,96%), le système urinaire (1,02%) et les troubles du comportement (1,62%).

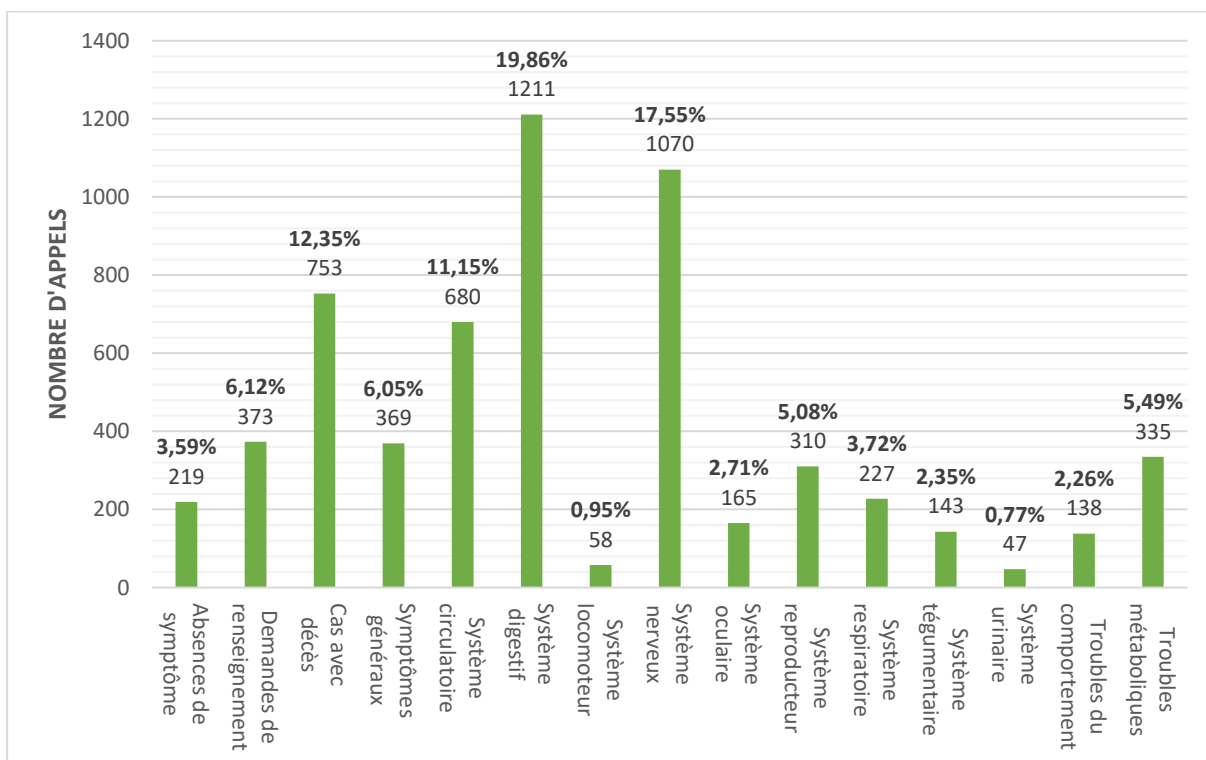
Quand on observe le graphique des bovins ([Figure 21](#)), on retrouve :

- En tête les atteintes du système digestif (19,86%), du système nerveux (17,55%) et du système circulatoire (11,15%).
- Une minorité concerne les symptômes généraux (6,05%), le système locomoteur (0,95%), le système oculaire (2,71%), le système reproducteur (5,08%), le système respiratoire (3,72%), le système tégumentaire (2,35%) et les troubles du comportement (2,26%).
- Il y a également très peu d'appels avec une absence de symptôme (3,59%).

Les deux graphiques sont plutôt similaires (*test de corrélation = 0,43*).



**Figure 20 : Répartition des symptômes par catégorie des appels concernant l'ensemble des appels de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**



**Figure 21 : Répartition des symptômes par catégorie des appels concernant les bovins de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**

### 3.9. Répartition selon le score du PSS

La répartition selon le score du PSS de l'ensemble des toxiques de la base de données entre 1992 et 2021 est représentée dans la [Figure 22](#), et celle des bovins dans la [Figure 23](#). Lors de la recherche du PSS pour la réalisation de ces deux figures, il est possible que le logiciel nous ait donné des valeurs sous-estimées.

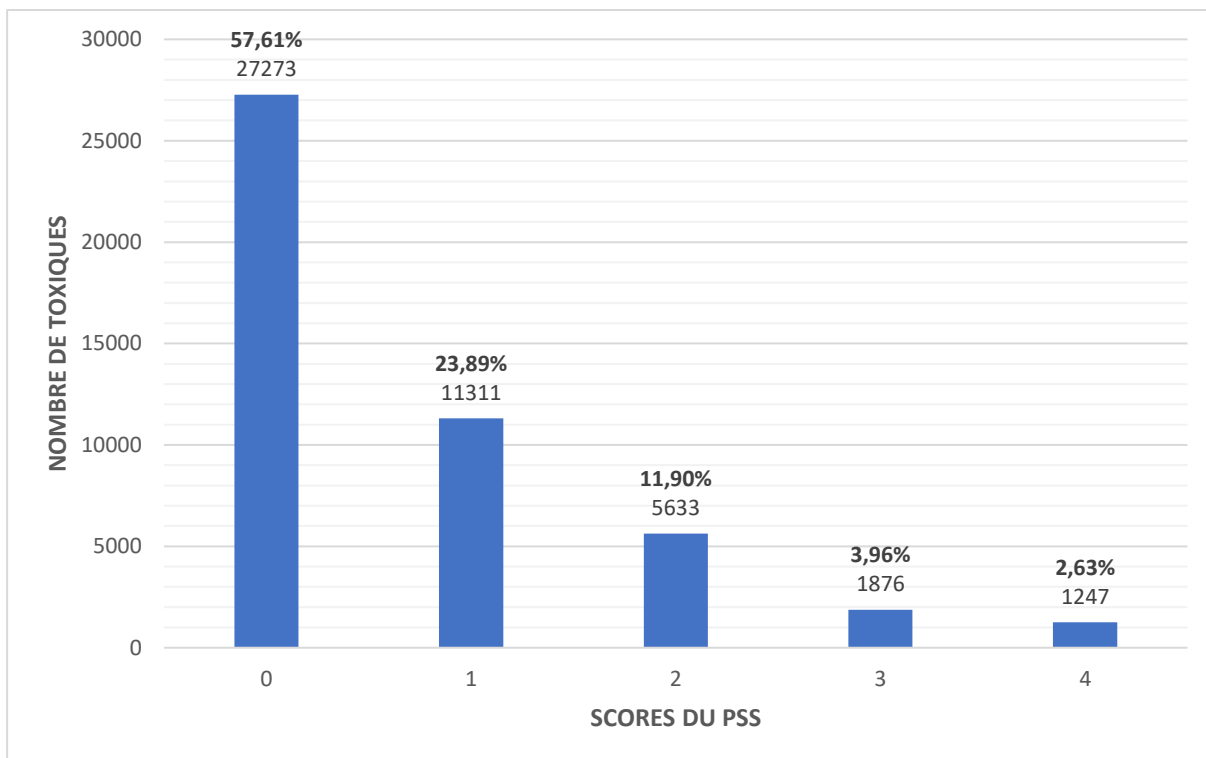
Pour l'ensemble des appels, on remarque que la répartition est décroissante avec :

- Une majorité en score de « 0 » (57,61%) puis de « 1 » (23,89%) suivi de « 2 » (11,90%).
- Une minorité en score de « 3 » (3,96%) et pour finir « 4 » (2,63%).

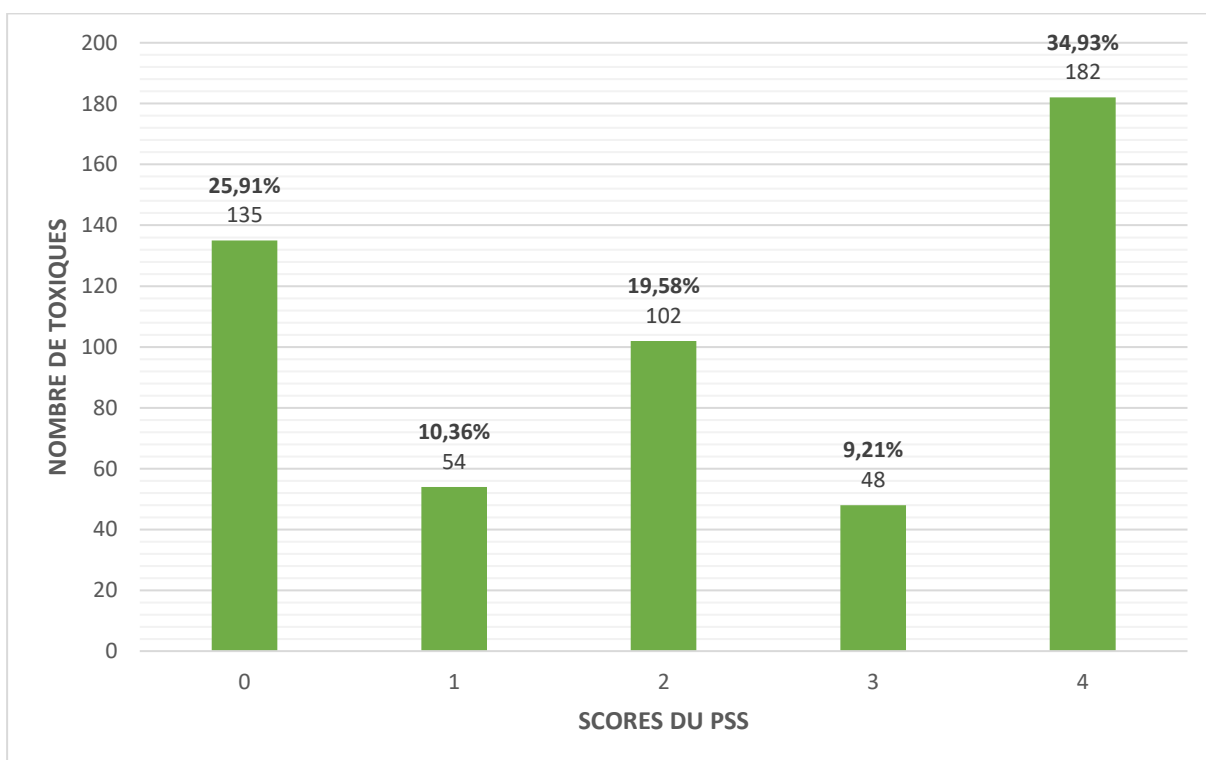
Quand on se penche sur la répartition chez les bovins, on retrouve une répartition différente :

- La majorité des toxiques ont un score de « 4 » (34,93%), de « 0 » (25,91%) et de « 2 » (19,58%).
- Une minorité d'appels avec un score de « 1 » (10,36%) et de « 3 » (9,21%).

Les deux graphiques ne sont pas très similaires (*test de corrélation = 0,10*).



**Figure 22 : Répartition par score du PSS des appels concernant l'ensemble des toxiques de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**



**Figure 23 : Répartition par score du PSS des appels concernant l'ensemble des toxiques des bovins de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2021**

### **III) Résultats de l'analyse des données sur l'urée**

Dans cette partie, nous allons présenter les résultats de notre étude rétrospective dans deux parties distinctes :

- Une étude épidémiologique qui comprend l'analyse de 45 appels.
- Une étude clinique qui comprend l'analyse de 41 appels.

#### **1. Étude épidémiologique**

L'étude épidémiologique s'intéresse à l'intégralité des appels reçus à propos de l'urée pour des bovins entre 1992 et 2022, soit 45 appels. Dans cette étude, nous allons chercher à obtenir les données suivantes via une étude générale des appels comprenant :

- La répartition des appels dans le temps (mensuel et annuel).
- La répartition des appels dans l'espace.
- La répartition des appels selon la qualité des appelants.

Enfin, nous étudierons plus spécifiquement les données sur l'espèce bovine en cherchant à connaître :

- La répartition des appels en fonction des espèces.
- La répartition des appels en fonction de l'âge, du poids, de la race et du sexe des animaux.
- La répartition des appels en fonction de la certitude de l'exposition et de leur imputabilité
- Les sources et les circonstances d'exposition.

## 1.1. Étude générale des appels

### 1.1.1. Évaluation annuelle

Le nombre d'appels au cours du temps concernant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représenté dans la [Figure 24](#).

Les pics d'appels se trouvent :

- En 1995 (2 appels).
- En 2004 (3 appels).
- En 2010 (5 appels).
- En 2016 (4 appels).

La comparaison avec l'évaluation annuelle totale nous montre que la [Figure 24](#) :

- Est légèrement similaire à celle concernant les appels totaux ([Figure 7](#), *test de corrélation = 0,33*).
- Présente une différence avec la figure des appels concernant les bovins ([Figure 8](#), *test de corrélation = 0,05*).

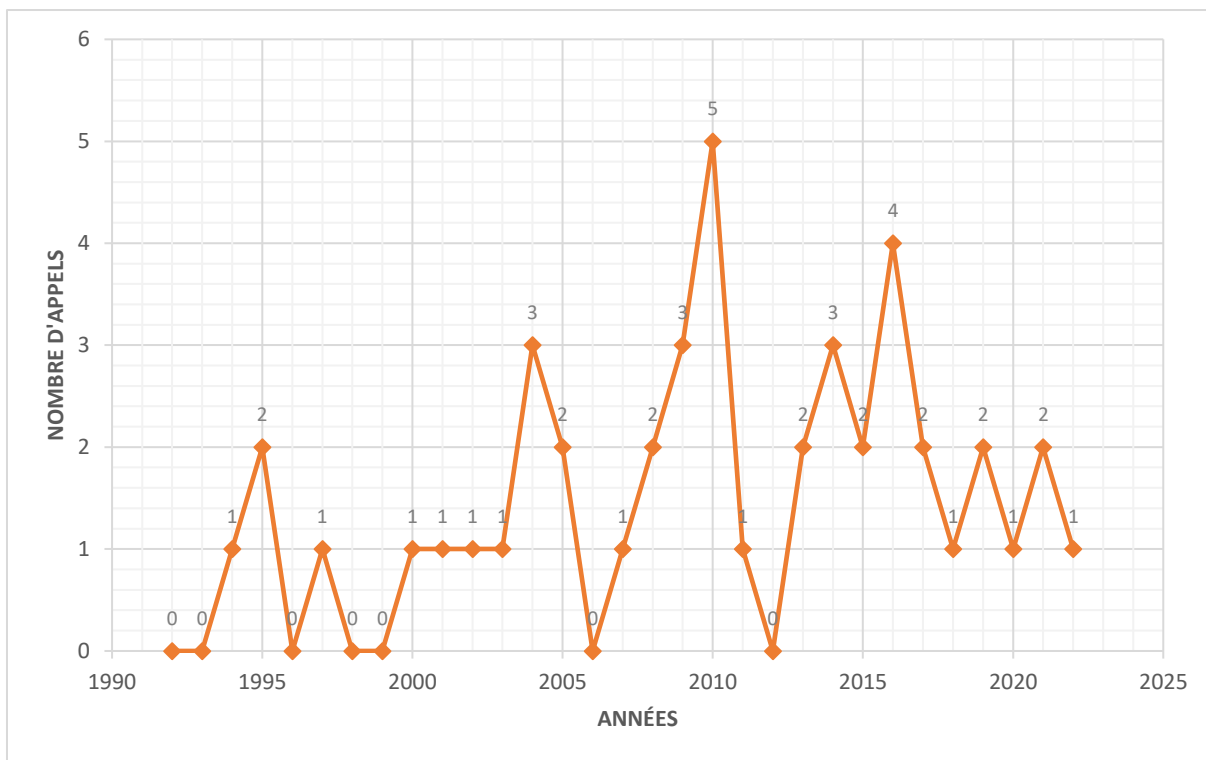


Figure 24 : Nombre d'appels annuels totaux au cours du temps impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

### 1.1.2. Distribution mensuelle

La répartition mensuelle des appels concernant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représentée dans la [Figure 25](#).

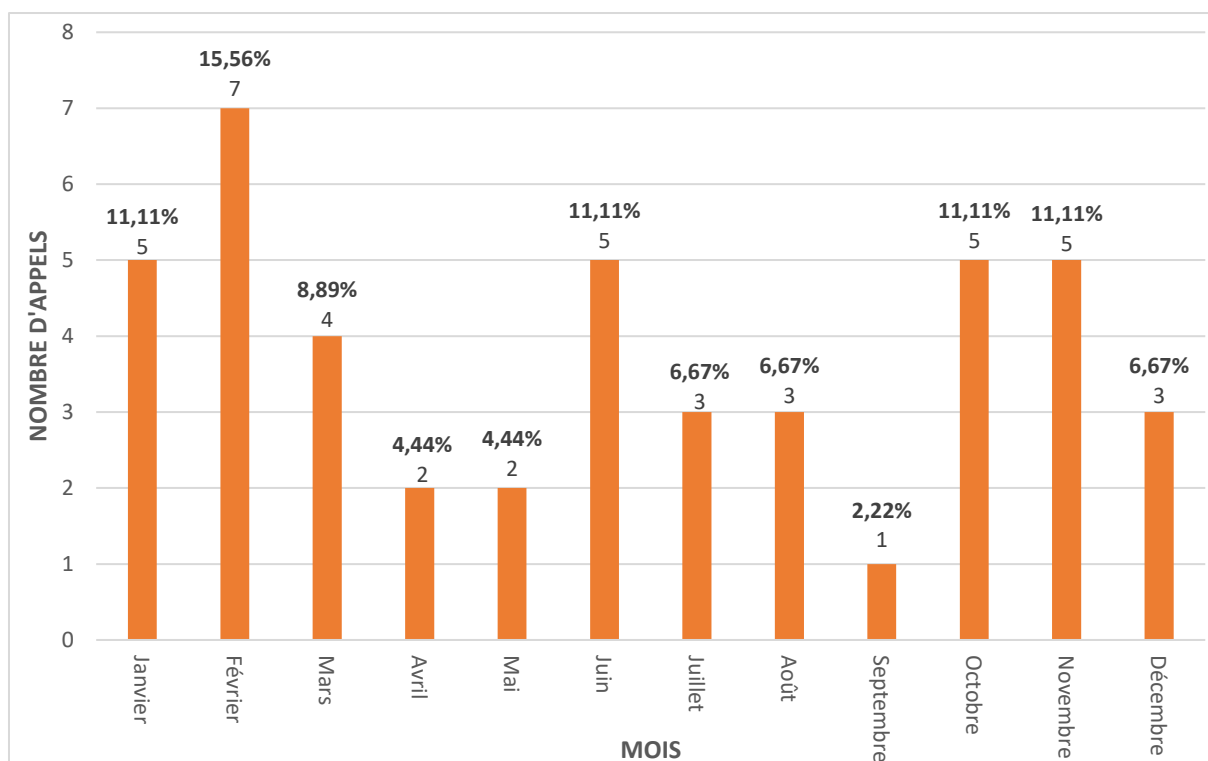
Nos données montrent que :

- La majorité des appels ont lieu :
  - Entre l'automne et l'hiver (octobre à mars) avec un pic d'appel en février (7 appels).
  - Au mois de juin avec un pic de 5 appels.
- La minorité des appels sont au printemps et en été (avril à septembre).
- Les mois ne sont pas indépendants entre eux selon le test de Fisher ( $p\text{-value} = 0.0051$ ).

La comparaison avec la distribution mensuelle totale nous montre que la [Figure 25](#) :

- N'est pas similaire avec celles des appels totaux ([Figure 9](#), *test de corrélation* = -0,38).
- N'est pas similaire avec celles des appels concernant les bovins ([Figure 10](#), *test de corrélation* = -0,43).





**Figure 25 : Répartition mensuelle des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022**

Pour tenter de comprendre si la distribution mensuelle des appels a de l'influence sur la source d'intoxication (alimentaire ou fertilisation), nous avons réalisé le Tableau 6.

Tableau 6 : Répartition des appels probables en fonction de la période et de la circonstance d'exposition

	Source via l'alimentation	Source via les engrais
<b>Période d'épandage (Février à avril)</b>	7	2
<b>Période de stabulation (Octobre à janvier)</b>	15	2
<b>Autres périodes (Mai à septembre)</b>	6	3

Celui-ci nous montre que :

- Les sources d'intoxication n'ont pas d'influence sur les périodes (Test de Fisher,  $p$ -value = 0,41). En d'autres termes, l'intoxication via telle ou telle source n'est pas plus fréquente selon la période donnée. Donc l'intoxication avec de l'engrais n'a pas une incidence plus importante pendant la période d'épandage.
- L'intoxication via une source alimentaire est plus importante durant la période de stabulation (octobre à janvier).

### 1.1.3. Répartition géographique

La répartition géographique des appels concernant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représentée dans la [Figure 26](#). Les régions grisâtres correspondent à une absence d'appel concernant la région en question.

Nos données montrent que :

- La majorité des appels concerne la Bretagne (13 appels) et les Pays de la Loire (16 appels).
- On retrouve ensuite de nombreux appels en Normandie (6 appels) et dans la région Auvergne-Rhône-Alpes (3 appels).
- Le reste des régions (Centre-Val de Loire, Grand Est, Hauts-de-France, Nouvelle Aquitaine, Poitou-Charentes) ne comprend qu'un seul appel.

La comparaison avec la répartition géographique totale nous montre que la [Figure 26](#) :

- Est similaire avec celle des appels totaux ([Figure 11](#), *test de corrélation = 0,84*).
- Est similaire avec celle des appels concernant les bovins ([Figure 12](#), *test de corrélation = 0,85*).

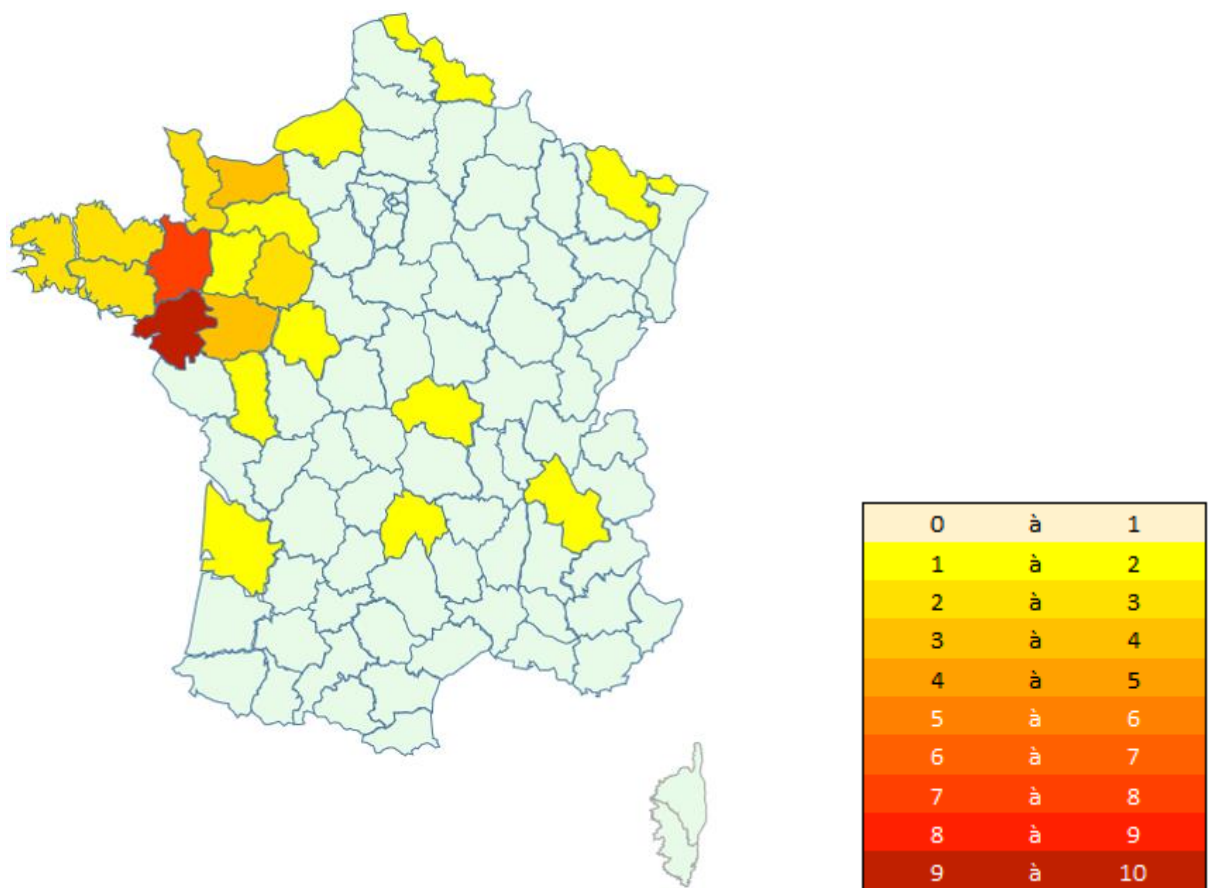


Figure 26 : Répartition géographique des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

#### 1.1.4. Qualité des appelants

La répartition par demandeur des appels concernant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représentée dans la Figure 27.

L'intégralité des appelants correspond à des vétérinaires.

La comparaison avec la qualité des appelants totaux nous montre que la Figure 27 :

- Est similaire avec celle des appels totaux (Figure 13, *test de corrélation = 0,64*).
- Est beaucoup plus similaire avec celle des appels concernant les bovins (Figure 14, *test de corrélation = 0,99*).

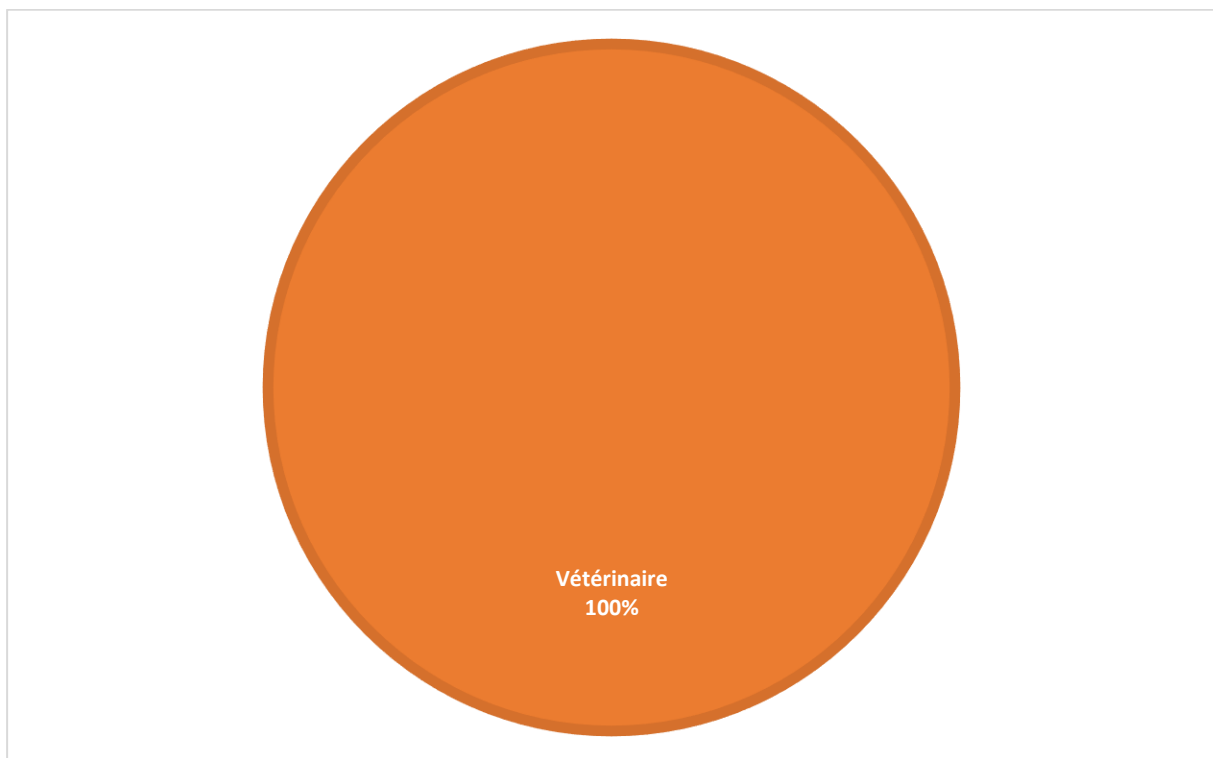


Figure 27 : Répartition par demandeur des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

## 1.2. Étude spécifique sur les bovins

### 1.2.1. Part des bovins dans les intoxications à l'urée

La répartition des espèces sur les appels concernant l'urée entre 1992 et 2022 est représentée dans la Figure 28. Ce graphique montre une prédominance chez l'espèce bovine (59,21%), suivie des chiens (26,32%) puis de manière anecdotique chez les autres espèces.

La Figure 28 est faiblement similaire avec la répartition des appels totaux en fonction des espèces (Figure 15, *test de corrélation = 0,26*).

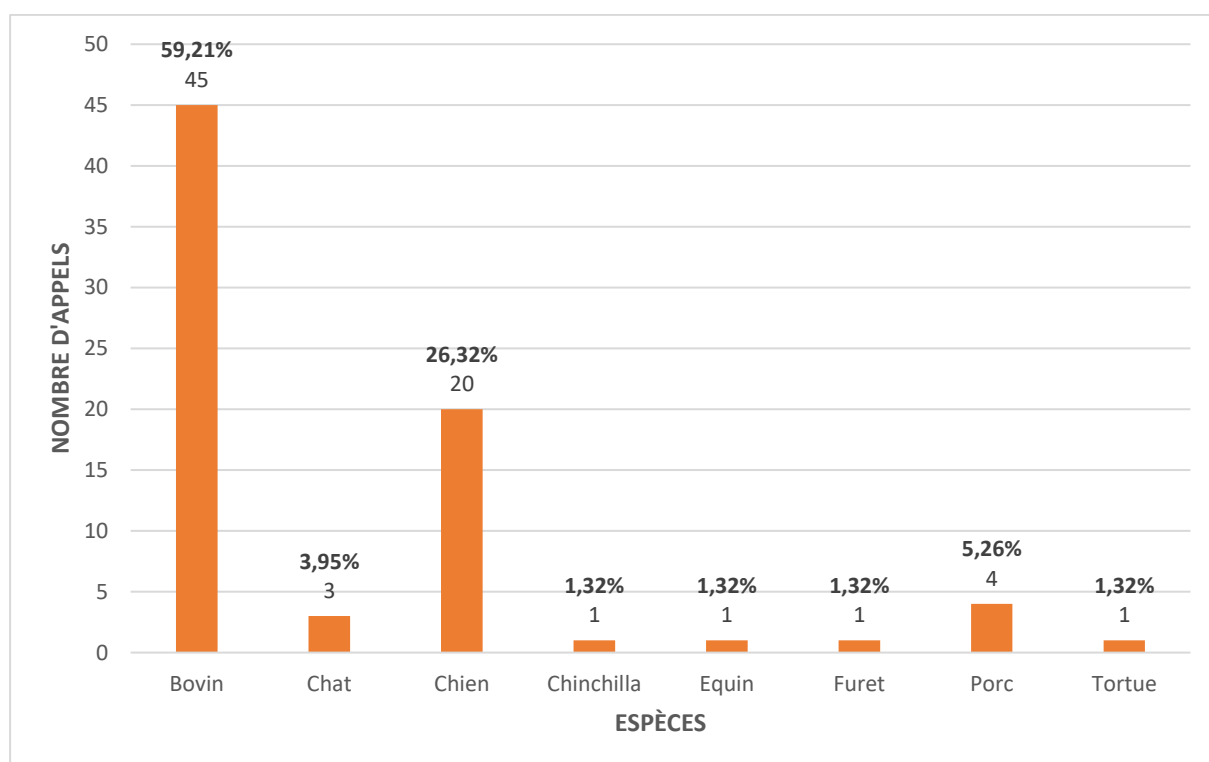


Figure 28 : Répartition par espèce des appels impliquant l'urée enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

L'ANNEXE 2 résume les principales informations fournies dans la base de données du CAPAE-Ouest entre 1992 et 2022 sur les appels concernant l'urée chez les autres espèces. La ligne « NP » correspond aux données non précisées.

Ces données ne sont pas exploitables pour un test de corrélation avec celles sur les bovins, car tous les appels ont une note d'imputabilité inférieure à 60. La cause d'intoxication la plus fréquente est le produit d'entretien de la marque AD BLUE® et les principaux symptômes impliquent le système digestif suivi par le système nerveux et des symptômes généraux.

### 1.2.2. Répartition selon l'âge, le poids et le sexe

Les données des appels impliquant l'âge, le poids et le sexe concernant l'urée entre 1992 et 2022 sont présentées dans la Figure 29, le Tableau 7 et le Tableau 8. La valeur « NP » correspond aux données non précisées.

Nous remarquons :

- Âge des animaux (Figure 29) : La majorité des cas concernent les adultes (27 appels) par rapport aux génisses (7 appels). Aucune intoxication chez des veaux n'a été rapportée.
- Poids des animaux (Tableau 7) : Sur 45 fiches, seulement 4 fiches ont renseigné le poids des animaux. Ces poids se situent dans un intervalle allant de 300 et 600kg.
- Sexe des animaux (Tableau 8) : L'ensemble des cas (33 appels) où le sexe du bovin a été précisé concerne les femelles.

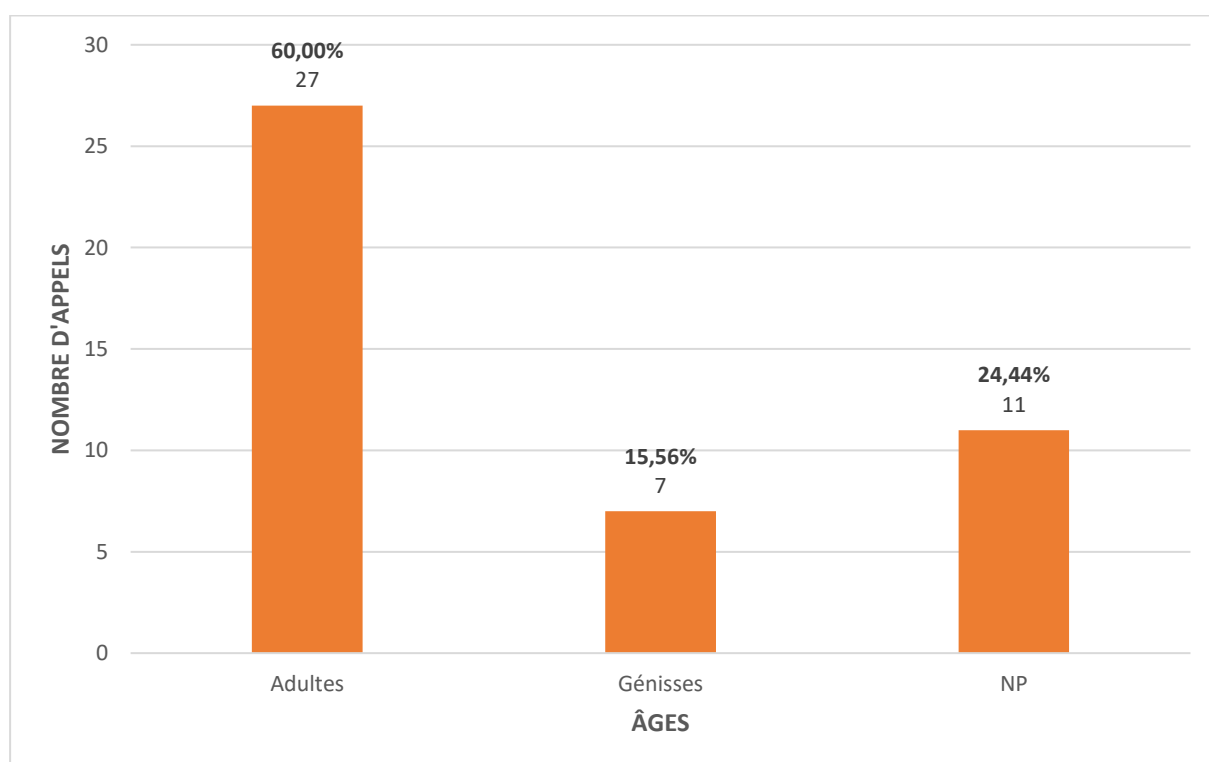


Figure 29 : Répartition par âge des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

Tableau 7 : Répartition par poids des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

<b>Poids</b>	<b>Nombre</b>
300	1
400	1
450	1
600	1
NP	41

Tableau 8 : Répartition par sexe des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

<b>Sexe</b>	<b>Nombre</b>
Femelle	33
NP	12



### 1.2.3. Répartition selon la race

La Figure 30 représente la répartition par race des appels concernant l'urée entre 1992 et 2022, et la Figure 31 représente la répartition par type d'élevage. La valeur « NP » correspond aux données non précisées.

Dans la Figure 30, on observe :

- Une majorité de vaches Prim'Holstein (13).
- Une part très faible de Normandes (2), Charolaises (1), Limousines (1), Montbéliardes (1) et Salers (1).

Très souvent, le type d'élevage est précisé à la place de la race, d'où la création de la Figure 31. Ainsi, on note une prédominance des races laitières (21 appels) par rapport aux races allaitantes (3 appels).

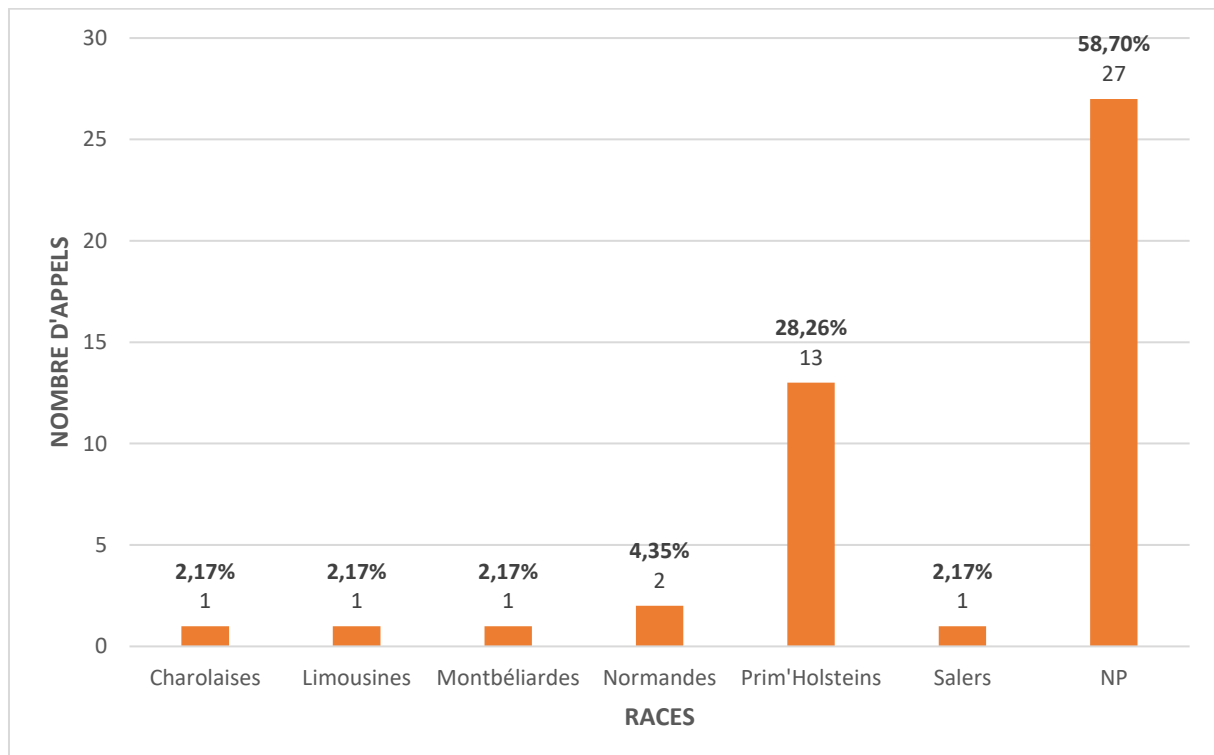


Figure 30 : Répartition par race des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

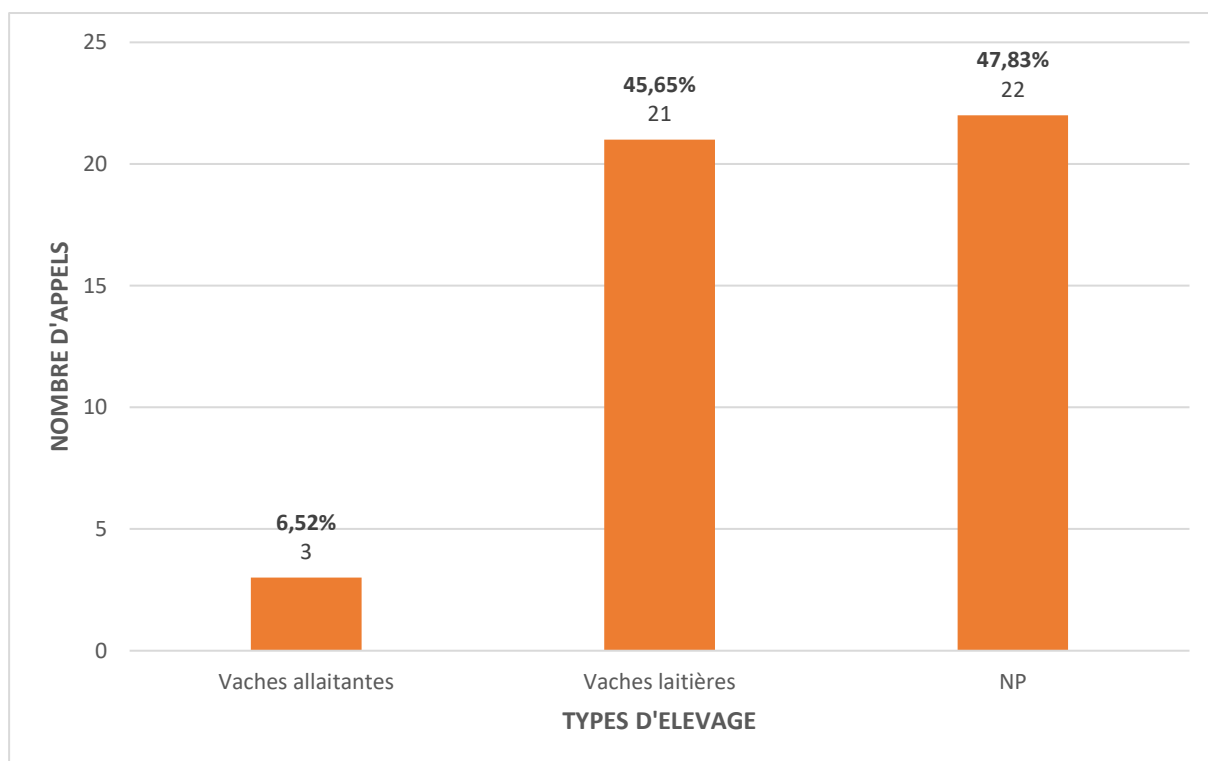


Figure 31 : Répartition par type de race des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

#### 1.2.4. Certitudes de l'exposition

La répartition par certitude d'exposition par l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représentée dans la Figure 32. La valeur « NP » correspond aux appels dont le motif n'a pas été enregistré.

On note les résultats suivants :

- La majorité des appels (36) ont une exposition certaine à l'urée.
- Le reste des appels ont une exposition possible (6).
- Aucun appel n'a une certitude inconnue ou peu probable.

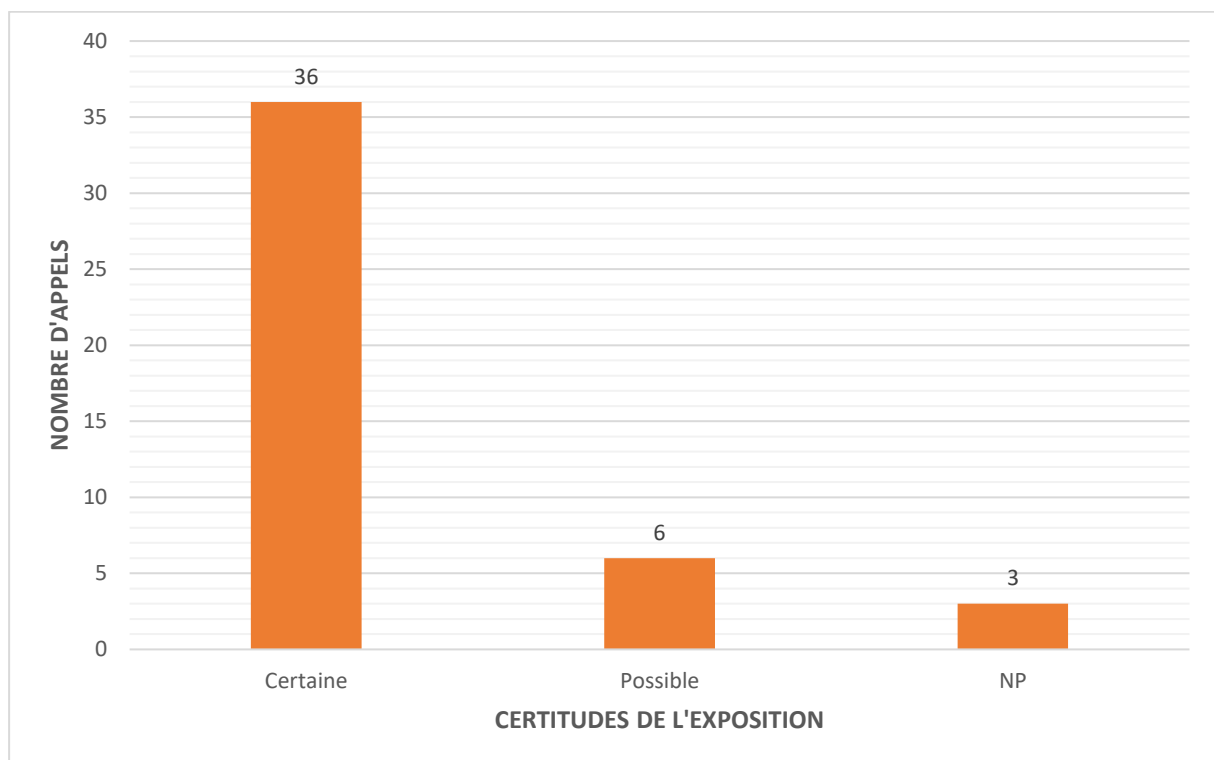


Figure 32 : Répartition par certitude de l'exposition des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

### 1.2.5. Sources et circonstances d'exposition

Les différentes circonstances d'exposition par l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 sont représentées dans la Figure 33. On y retrouve :

#### L'intoxication via l'alimentation (28 appels).

- La ration alimentaire. On distingue 9 appels, soit :
  - Via une erreur dans le dosage par l'éleveur (2 appels).  
*Exemple :*  
*Fiche n°95960, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 66, PSS = 4.*  
Depuis quatre jours, l'éleveur double sa quantité d'urée dans la ration des bovins laitiers. Depuis deux jours, les animaux présentent une hypothermie, un abattement, un œdème pulmonaire et certains bovins sont décédés.
  - Via une erreur dans le choix du complément alimentaire (7 appels).  
*Exemple :*  
*Fiche n°21487, Exposition certaine, Dose 0,5g/kg, Imputabilité = 80, PSS = 4.*  
Au moment de la distribution des compléments dans la ration, l'éleveur a pris par accident un seau de 10 litres d'urée. Au total, 30 bovins ont été atteints et ont présenté des trémulations musculaires, de l'opisthotonos et des états comateux. Le répondeur du CAPAE a donné le traitement spécifique au vinaigre au vétérinaire. Ce dernier a rappelé 2 heures plus tard pour informer que deux bovins étaient décédés et qu'il n'avait fait que 15L pour 30 vaches (à la place de minimum 10L par bovin).  
Le reste des éléments épidémiologiques n'a pas été communiqué par le vétérinaire.
- Un sac d'urée alimentaire. Il s'agit de l'accès accidentel des bovins à un sac d'urée. Cette circonstance est majoritaire, car elle concerne 19 appels au total.

## L'intoxication via les engrais (7 appels).

- Un sac d'engrais. Il s'agit de l'accès accidentel des bovins à un sac d'engrais contenant de l'urée (5 appels).

Remarque : quand les fiches mentionnaient un « sac d'urée » sans préciser s'il s'agissait d'un fertilisant ou d'un sac alimentaire, nous l'avons classé automatiquement en « sac d'urée alimentaire ».

*Exemple :*

- *Fiche n°63386, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 79, PSS = 3.* Comme beaucoup de fiches où un sac d'engrais a été consommé, très peu d'information est retranscrite dans la fiche. Pour ce cas, nous savons seulement que l'éleveur a constaté qu'un sac d'urée a été consommé par trois bovins. Ensuite, la conduite à tenir a été donnée.

Cette fiche illustre que les fiches sont souvent incomplètes. Dans ce cas, le sac a été qualifié « d'engrais ». Toutefois, on remarque que l'anamnèse et les commémoratifs sont incomplets, et que le tableau clinique n'a pas été renseigné.

- De l'eau contaminée. Cette circonstance correspond à l'exposition à une eau contenant de l'urée (1 appel).

*Exemple :*

- *Fiche n°59346, Exposition possible, Dose inconnue, Imputabilité = 70, PSS = 4.* Suite à un problème technique non précisé, les bovins ont été privés d'eau pendant 12 à 24 heures. Dans l'urgence, l'éleveur leur a apporté une citerne d'eau. Trois heures plus tard, 12 bovins sont décédés. À l'autopsie, ils ont observé une absence de coloration brune. Le vétérinaire a appelé le CAPAE afin de demander les prélèvements à effectuer pour confirmer une intoxication à l'engrais azoté. Un rappel ultérieur confirmera que la citerne contenait de l'urée avec la composition suivante : urée 15,6%, NH<sub>3</sub> 7%, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 7%.

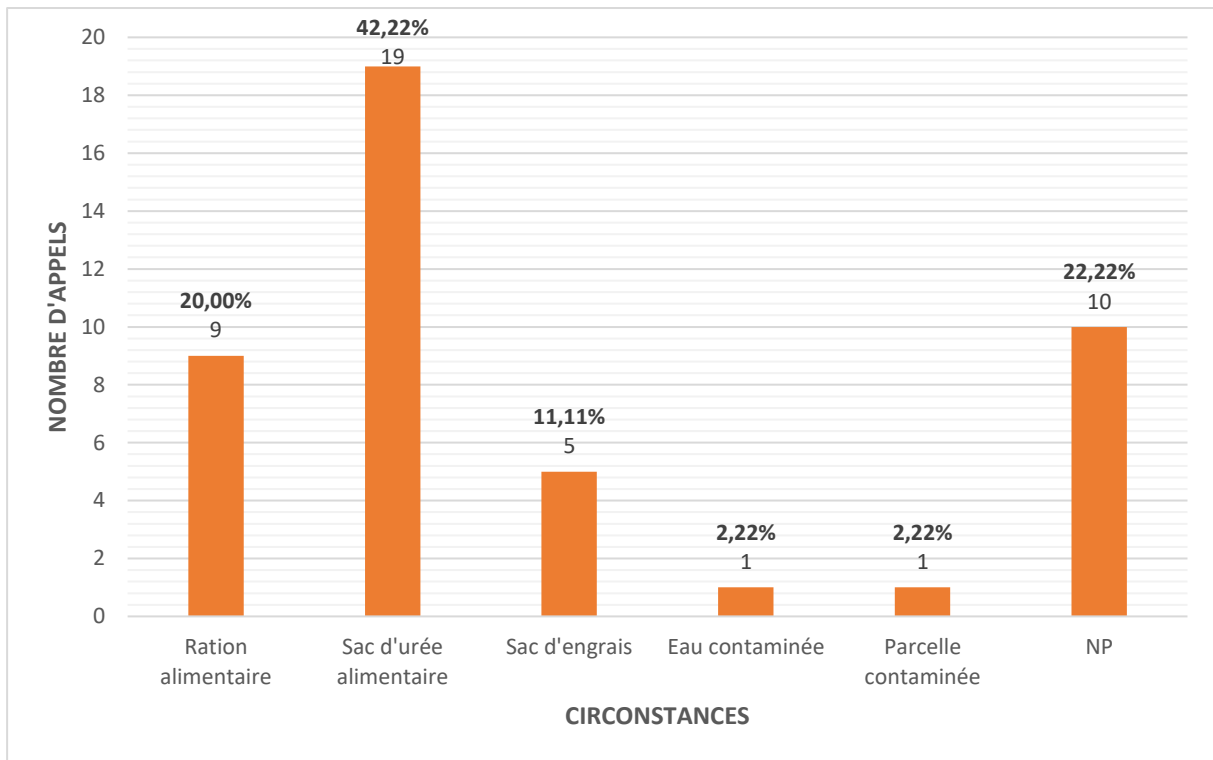
- Une parcelle contaminée. Cette circonstance correspond à l'exposition à une parcelle contenant de l'urée épandue (1 appel).

*Exemple :*

- *Fiche n°139383, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 82, PSS = 4.* À 12h du jour de l'appel, des vaches se sont échappées sur une pâture contenant de l'engrais granulé à base d'urée à 46% et d'inhibiteur d'uréase. À 13h30, le tableau clinique observé est le suivant : vaches couchées, hypersalivation, dyspnée, convulsions, alcalose ruminale (ph = 7) et un décès. À 16h, le vétérinaire leur a administré du charbon, une perfusion (composition non renseignée), du DIURIZONE® NDV (soit des corticoïdes et du furosémide) avant d'appeler le CAPAE. On ne connaît pas l'évolution ni l'heure de l'appel par le vétérinaire. Le répondeur lui a donné le traitement spécifique à base de vinaigre.

## Les appels sans précision (10 appels).

- NP. Dans certains cas (essentiellement pour les appels les plus anciens), les circonstances d'exposition ne sont pas détaillées.



**Figure 33 : Répartition par circonstance de l'exposition des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022**

### 1.3. Résumé de l'étude épidémiologique

L'étude épidémiologique comprend 45 appels impliquant une exposition à l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022.

La répartition des appels annuels et mensuels est très hétérogène. On les retrouve :

- En majorité en 2010 et 2016.
- Durant les mois d'octobre à mars, et au mois de juin.

Les appels sont concentrés dans le Nord-Ouest de la France (Bretagne et Pays de la Loire).

L'intégralité des appelants sont des vétérinaires.

Les bovins sont l'espèce la plus atteinte par l'intoxication à l'urée au CAPAE. La population la plus touchée est les bovins adultes femelles des élevages laitiers, soit des Prim'Holsteins.

Pour la majorité des appels au CAPAE, l'exposition à l'urée est certaine.

La source d'intoxication à l'urée est majoritairement une cause alimentaire, via l'accès accidentel à un sac d'urée alimentaire.

## 2. Étude clinique

L'étude clinique s'intéresse aux données des bovins intoxiqués par l'urée entre 1992 et 2022 ayant un score d'imputabilité qui les classent « probable » et « très probables ». Cela correspond à 41 fiches, soit la quasi-totalité des appels. Dans cette étude, nous allons chercher à obtenir les données suivantes :

- Les différents motifs d'appel.
- La répartition des appels en fonction du nombre de bovins exposés, atteints et décédés.
- Les symptômes rencontrés.
- Les différents scores de PSS.
- Les différentes doses ingérées.
- Le délai d'apparition des symptômes.
- Les examens complémentaires qui ont été effectués.
- Les traitements conseillés et réalisés.
- Les suivis des cas.



## 2.1. Imputabilité

La répartition selon le score d'imputabilité des appels concernant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représentée dans la Figure 34. L'abréviation « NP » indique que les fiches dont l'information n'a pas été précisée.

On remarque que la majorité des appels sont :

- Probables (19 appels).

*Exemple :*

*Fiche n°82048, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 79, PSS = 4. Au téléphone, le vétérinaire certifie que l'exposition est certaine, que la dose ingérée n'est pas connue, que le délai d'apparition des symptômes est compatible avec le moment de l'exposition. Enfin, le répondeur trouve que le tableau clinique (convulsions, décès) est compatible avec une intoxication à l'urée et ne trouve pas d'autres explications. Ainsi, le logiciel calcul la note de « 79 », soit une imputabilité « probable » (score seul : 64 à 79).*

- Très probables (19 appels).

*Exemple :*

*Fiche n°59517, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 88, PSS = 2. D'après l'échange téléphonique entre le vétérinaire et le répondeur au CAPAE, l'exposition est certaine, la dose inconnue, le délai d'apparition des symptômes est suggestif, le tableau clinique est suggestif (hypersalivation, dyspnée) et aucune autre explication n'a été trouvée. Ainsi, le logiciel calcul la note de « 88 », soit une imputabilité « très probable » (score seul :  $\geq 79$ ).*

La comparaison avec la répartition selon l'imputabilité des appels totaux nous montre que la Figure 34 :

- N'est pas similaire avec celle des appels totaux (Figure 18, *test de corrélation = -0,14*).
- N'est pas similaire avec celle des appels concernant les bovins (Figure 19, *test de corrélation = -0,44*).

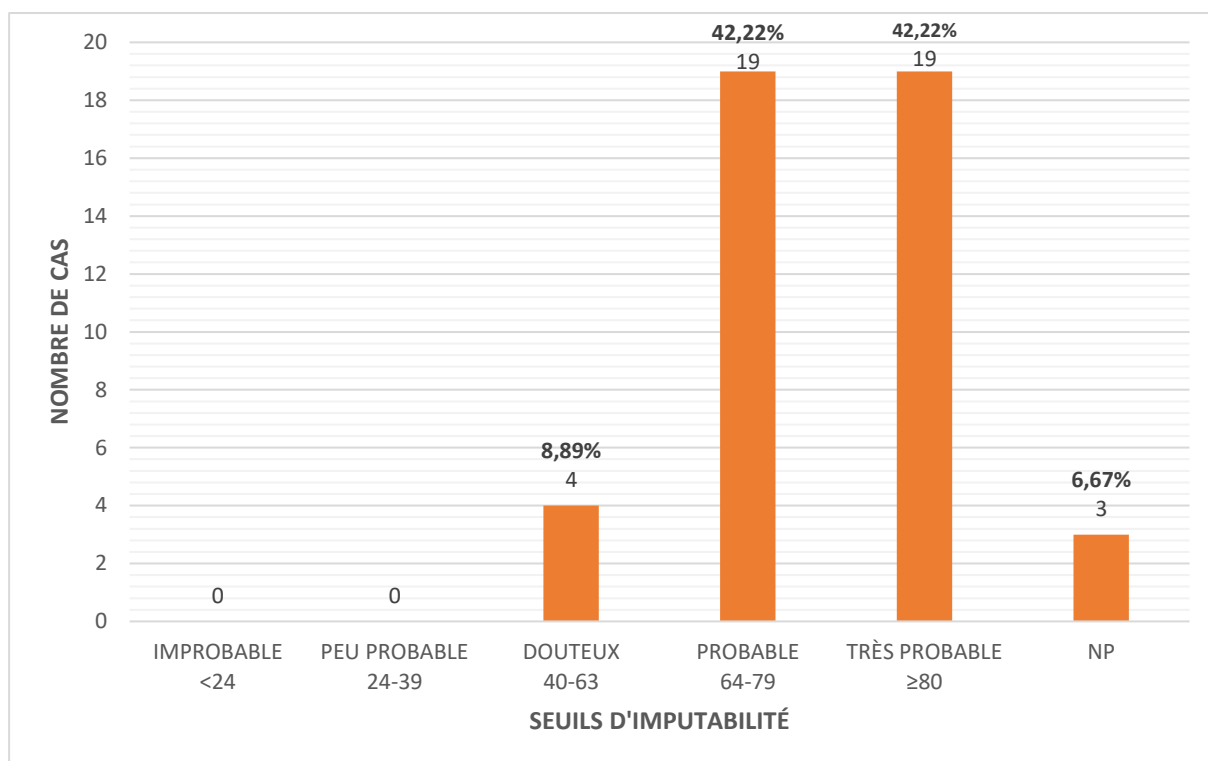


Figure 34 : répartition par seuil d'imputabilité des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

Les 4 appels qui ont eu un score « douteux » ont été exclus de l'étude clinique. Les raisons de ce score sont les suivantes :

- Intoxications concomitantes. Lorsque que plusieurs toxiques sont suspects, il est difficile de savoir si les signes cliniques sont causés par l'urée ou par une autre cause.

*Exemple :*

- *Fiche n°147067, Exposition possible, Dose inconnue, Imputabilité = 55, PSS = 0.* Un matin, le vétérinaire a eu un éleveur au téléphone, et décide d'appeler le CAPAE pour demander un avis. Dans la nuit, deux vaches auraient mangé un aliment très azoté (soja et/ou urée). Les vaches n'ont aucun symptôme, il n'y a pas d'éléments épidémiologiques de communiqués, il n'y a pas de dose ingérée et de suivis.
- *Fiche n°77923, Exposition possible, Dose inconnue, Imputabilité = 43, PSS = 4.* Au sein d'un troupeau de 6 génisses, 3 ont été retrouvées mortes la veille. Le vétérinaire identifie des traces de diarrhée noirâtre à l'examen clinique. L'éleveur a émis l'hypothèse d'une intoxication à l'urée, mais une intoxication aux nitrates d'abord été suspectée. Cette fiche a été exclue, car les circonstances d'intoxication ne sont pas données, qu'il n'y a pas eu de suivi et qu'une intoxication à l'urée n'est pas probable.

- Affections intercurrentes. Comme pour les fiches précédentes, si un animal souffre d'une pathologie quelconque, il est compliqué de savoir si le tableau clinique correspond à l'intoxication à l'urée ou à la pathologie en question.

*Exemple :*

- *Fiche n°64265, Exposition certaine, Dose = 0,2g/kg, Imputabilité = 56, PSS = 4.*  
L'éleveur a tendance à distribuer de l'urée en quantité trop importante. 20 génisses Prim'Holstein de 2,5 ans ont été nourries le soir à 19h. Le lendemain matin, le troupeau connaît subitement une mortalité et de la météorisation. Les autres vaches vont très bien.  
A l'autopsie, le vétérinaire confirme un gonflement généralisé à toute la carcasse, une congestion importante, ainsi qu'une dégénérescence du rein et du foie.  
Cette fiche a été exclue, car le tableau clinique ne colle pas avec une intoxication à l'urée (absence de signes nerveux), que la dose ingérée calculée est très faible et le diagnostic d'une entérotoxémie à clostridies a été réalisé ultérieurement.

- Epidémiologie et tableau clinique non correspondant. Dans la dernière fiche exclue, il n'est pas certain que les bovins aient ingérés de l'urée et le tableau clinique ne correspond pas totalement à une intoxication à l'urée.

*Exemple :*

- *Fiche n°92370, Exposition possible, Dose inconnue, Imputabilité = 47, PSS = 2.*  
Un lot de génisses était en pâturage un après-midi et elles sont rentrées en bâtiment vers minuit, quelques gains d'engrais à l'urée ont pu être épandus sur le chemin. Le lendemain matin à 8 heures, le vétérinaire note une génisse en décubitus, en hyperthermie, en polypnée, en amaurose et présentant de la surdité.

## 2.2. Motif d'appel

La répartition par motif d'appel des intoxications par l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représentée dans la [Figure 35](#). On y retrouve :

- Les conduites à tenir. 25 appels correspondent à des vétérinaires qui ont identifié l'urée comme étant le problème et demandent une démarche à suivre, un traitement ainsi qu'un pronostic.

*Exemple :*

- *Fiche n°75913, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 65, PSS inconnu.*  
Le vétérinaire se déplace pour prêter main forte à ses collègues dans un élevage avec 60 bovins atteints d'intoxication par l'urée au moment de l'appel. Par manque de temps en vue de l'urgence de la situation, l'appel s'est résumé à donner la démarche à suivre face à l'intoxication à l'urée. Ainsi, très peu de données épidémiologiques et cliniques ont été transmis au CAPAE.

- Les diagnostics différentiels. Parmi ces 12 appels, on peut distinguer ceux concernant:

- Un vétérinaire qui est face à un cas, et qui demande au répondeur un diagnostic différentiel.

*Exemple :*

*Fiche n°73764, Exposition possible, Dose inconnue, Imputabilité = 64, PSS = 4.*  
Le vétérinaire remarque à son arrivée sur les lieux, que 4 génisses sont en dyspnée, convulsent et météorisent. Au cours de l'interrogatoire avec le répondeur du CAPAE, les génisses auraient eu accès à un sac d'engrais à base d'urée et ont commencé à présenter ces signes cliniques dans l'heure. Ainsi, les deux interlocuteurs ont déduit que l'urée était la cause de l'intoxication et la conduite à tenir a été donnée au vétérinaire.

- Un vétérinaire qui a déjà ses diagnostics différentiels, et qui demande au répondeur des critères d'inclusion et d'exclusion afin d'identifier la cause.

*Exemple :*

*Fiche n°60527, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 79, PSS = 4.*  
La veille au soir de l'appel, 8 bovins se sont partagé un sac contenant 70% d'urée. Le vétérinaire décrit qu'un bovin est décédé, et un autre présente un mâchonnement et une ataxie. Il a appelé le CAPAE afin de connaître le tableau lésionnel de l'urée. Le répondeur lui a décrit les lésions de pétéchies sur le myocarde et les muscles ainsi que le traitement spécifique au vinaigre.

Il est possible qu'une conduite à tenir ait été conseillée suite au diagnostic différentiel de certains appels (*Exemple : Fiche 112929 dans [II.2.7. Évolution des cas](#)*). Dans ce cas, ils n'apparaissent pas en doublon dans « conduite à tenir ».

➤ Autres, on retrouve :

- 1 appel d'un vétérinaire se renseignant dans le cadre d'une expertise d'assurance.

*Exemple :*

*Fiche n°21981, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 88, PSS = 4. Le vétérinaire souhaite réaliser une expertise d'assurance. Ainsi, il cherche à se renseigner sur la législation concernant l'étiquetage des engrais.*

- 1 appel d'un vétérinaire déclarant un ancien cas d'intoxication à l'urée.

*Exemple :*

*Fiche n°61911, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 98, PSS = 4. Le détail de la fiche se trouve dans la partie III. Résultats 2.7. Évolution des cas.*

➤ Les non précisés (NP). Les appels dont le motif n'a pas été enregistré.

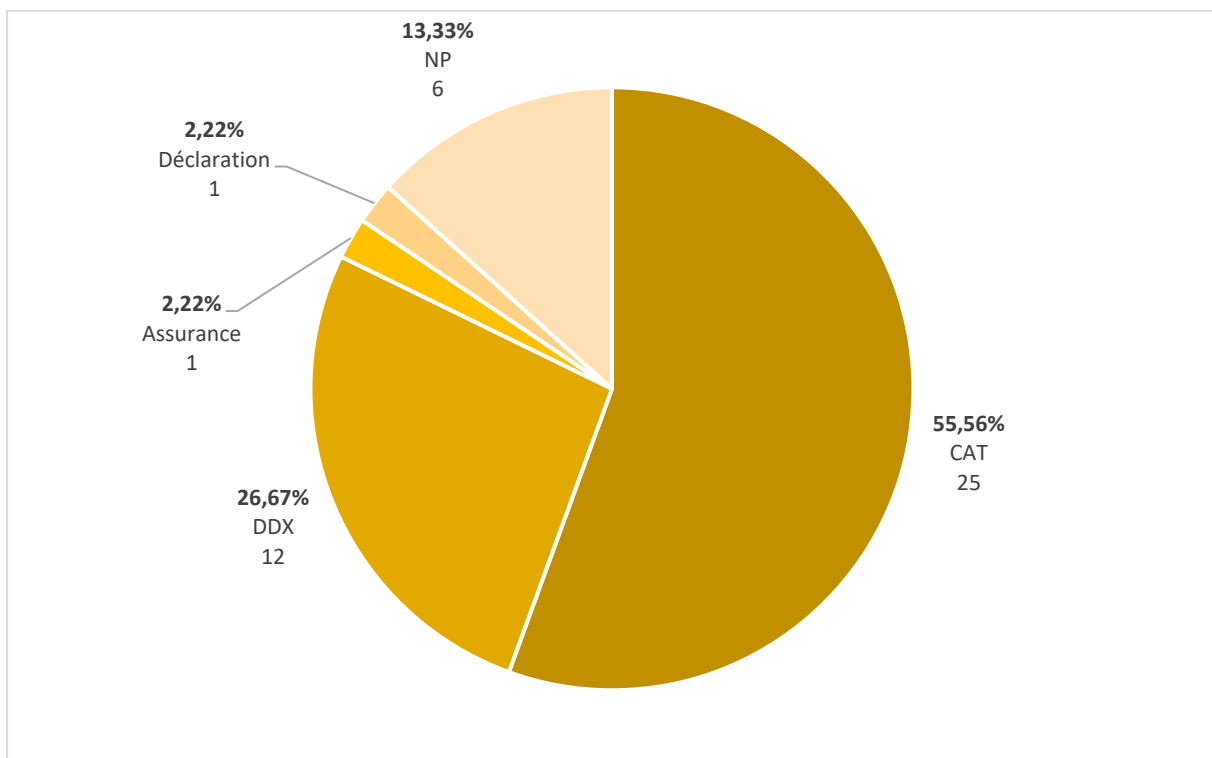


Figure 35 : Répartition par motif d'appel des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

## 2.3. Nombre d'individus exposés, atteints et décédés

Dans l'ensemble des graphiques de cette partie, la barre d'erreur en rouge représente les fiches qui ont été exclues, et « NP » les fiches dont l'information n'a pas été précisée.

Pour présenter les données, on a d'abord réalisé des diagrammes en boîte sur les appels concernant l'urée entre 1992 et 2022 ([Figure 36](#), [Figure 37](#) et [Figure 38](#)). Ces résultats montrent que :

➤ Nombre d'individus exposés ([Figure 36](#)).

- 19 appels ont entre 2 et 9 animaux exposés.
- 4 appels ont entre 20 et 30 animaux (deux à 20, un à 24 et un à 30).
- Uniquement 3 appels dépassent les 30 individus exposés (un à 60, un à 70, un à 80).
- Au total, 385 bovins ont été exposés.  
(Moyenne ( $\mu$ ) = 14,81, écart-type ( $\sigma$ ) = 21,87, variance ( $\sigma^2$ ) = 478,40).  
(Médiane (Me) = 6,5, 1<sup>er</sup> quartile (Q1) = 2, 3<sup>ème</sup> quartile (Q3) = 20, interquartile (IQ) = 18).

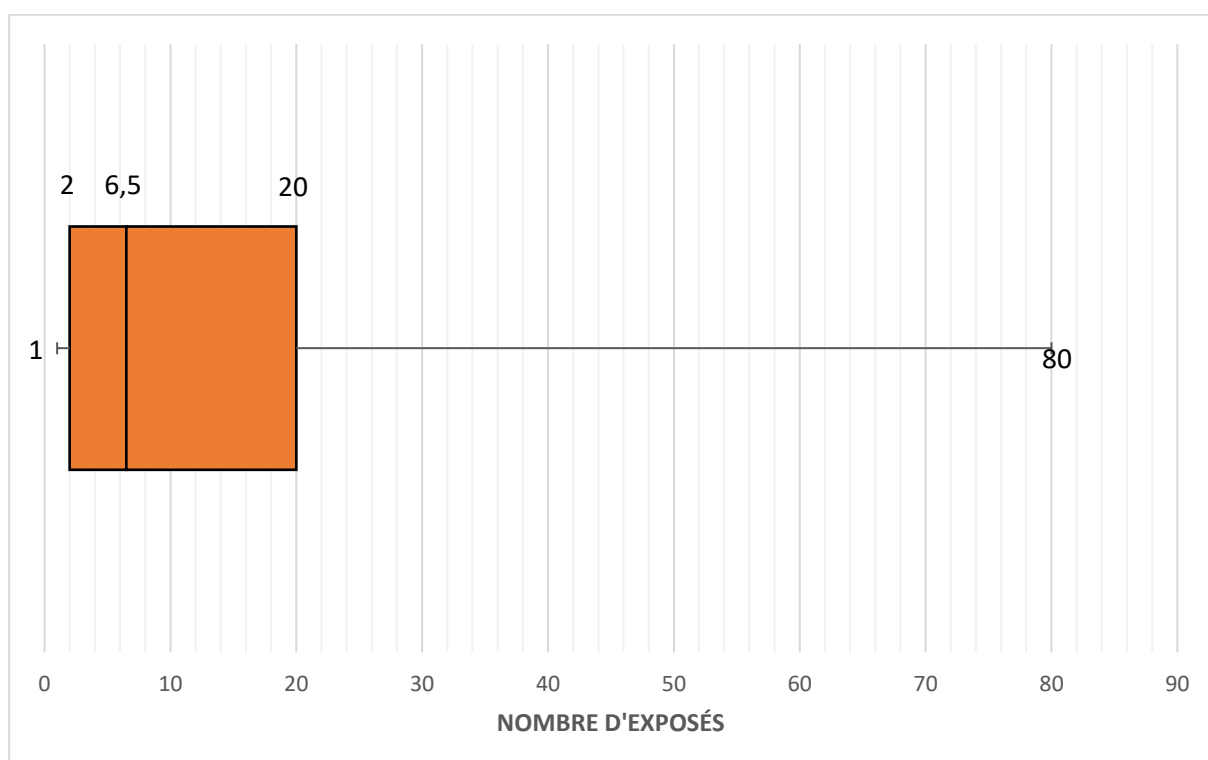


Figure 36 : Diagramme en boîte du nombre probable de bovins exposés par l'urée enregistré dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

➤ Nombre d'individus atteints (Figure 37).

- 23 appels ont entre 1 et 7 animaux atteints.
- 3 appels dépassent les 7 animaux atteints (un à 24, un à 30 et un à 60).
- Au total, 186 bovins ont été atteints.  
( $\mu = 7,15$ ,  $\sigma = 12,77$ ,  $\sigma^2 = 163$ ).  
( $Me = 3$ ,  $Q1 = 2$ ,  $Q3 = 6,25$ ,  $IQ = 4,25$ ).

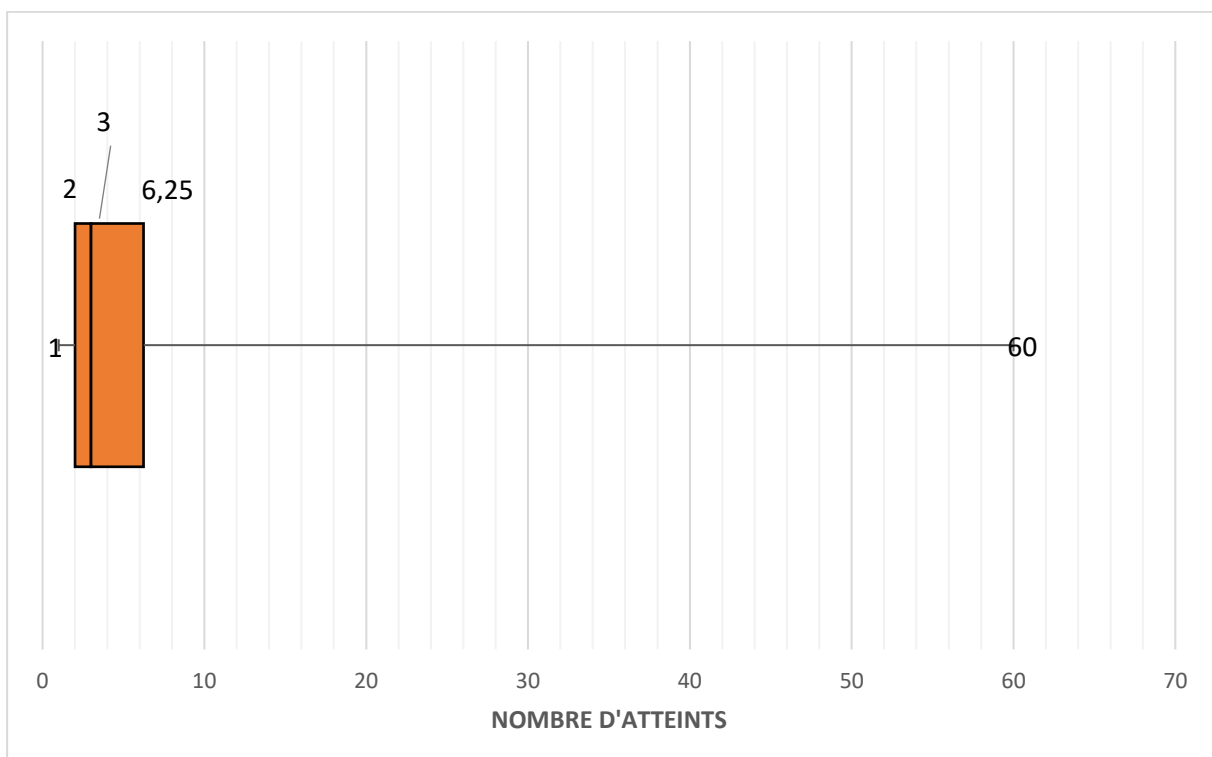


Figure 37 : Diagramme en boîte du nombre probable de bovins atteints par l'urée enregistré dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

➤ Nombre d'individus décédés (Figure 38).

- 23 appels ont entre 0 et 4 animaux décédés.
- 3 appels dépassent les 4 animaux décédés (un à 6, un à 7 et un à 17).
- Au total, 59 bovins sont décédés.  
( $\mu = 2,27$ ,  $\sigma = 3,47$ ,  $\sigma^2 = 12,04$ ).  
( $Me = 1$ ,  $Q1 = 0,75$ ,  $Q3 = 2$ ,  $IQ = 1,25$ ).

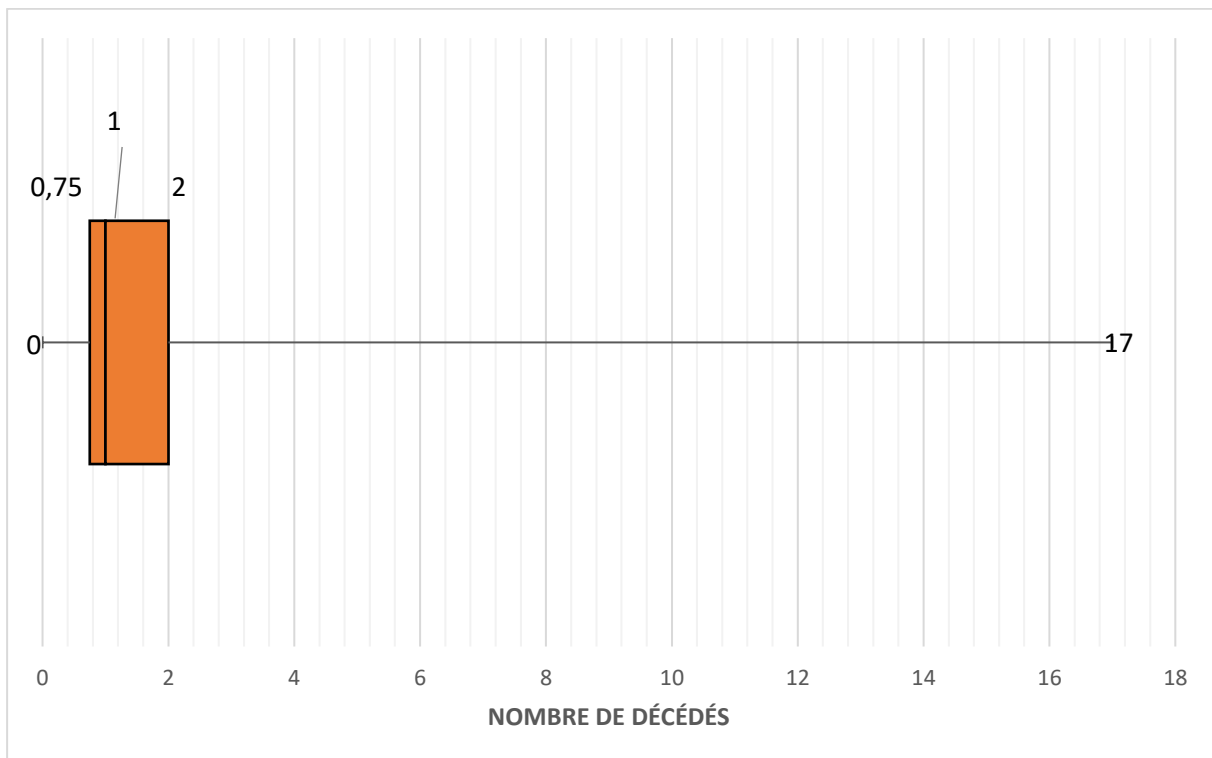


Figure 38 : Diagramme en boîte du nombre probable de bovins décédés par l'urée enregistré dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022



Ensuite, on a réalisé des seuils de pourcentage afin d'étudier la part des animaux atteints sur les animaux exposés, des animaux décédés sur les animaux exposés et les animaux décédés sur les animaux atteints (Figure 39, Figure 40, et Figure 41). On obtient les résultats suivants :

➤ Animaux atteints sur les animaux exposés (Figure 39).

- La majorité, soit 17 appels, ont 100% d'atteints sur les exposés.
- Une faible proportion se situe entre les seuils 74 et 1%.
- Aucun lot d'animaux exposés ne présente 0% d'atteint sur les exposés.

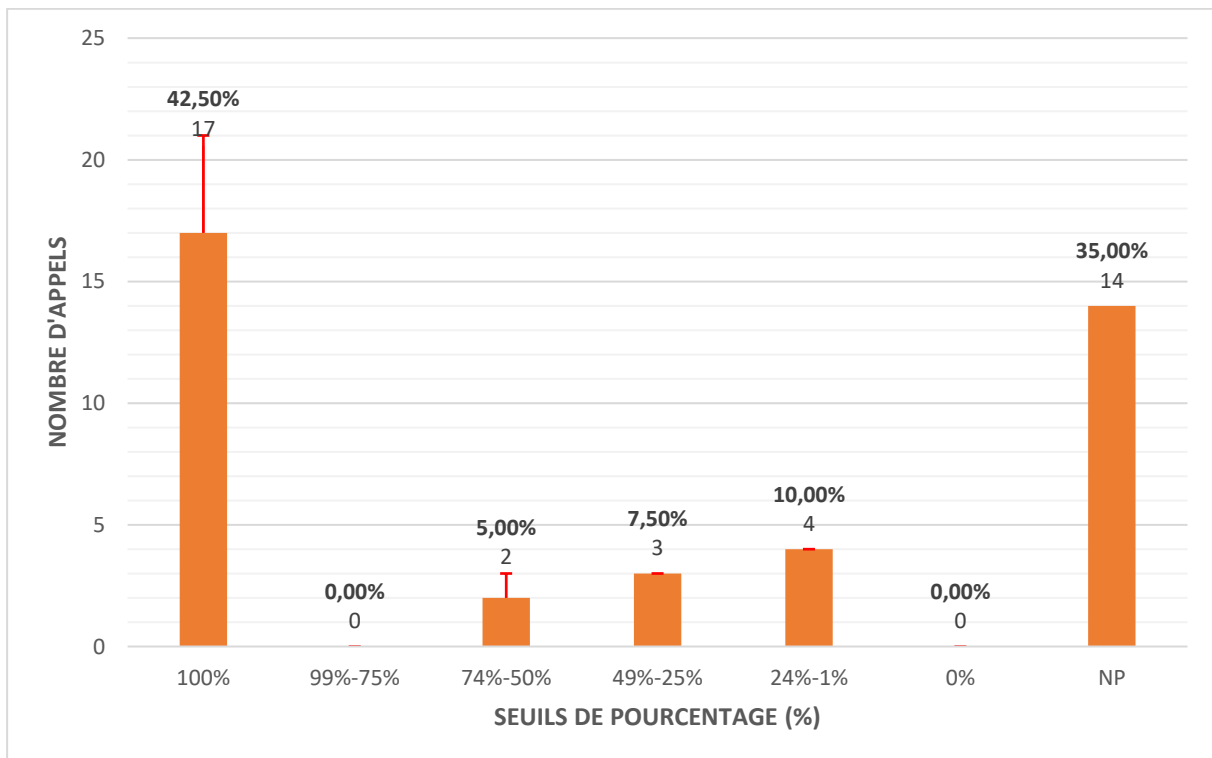


Figure 39 : Répartition par seuil de pourcentage du nombre de bovins atteints sur le nombre de bovins exposés d'intoxication par l'urée sur les bovins exposés enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

➤ Animaux décédés sur les animaux exposés (Figure 40).

- Seulement 4 cas, 100% des exposés sont décédés.
- Une forte proportion se situe entre les seuils 74 et 1%.
- Une faible proportion se situe entre les seuils 99 et 75%.
- Au total, 6 cas ne présentent aucun animal décédé sur les atteints.

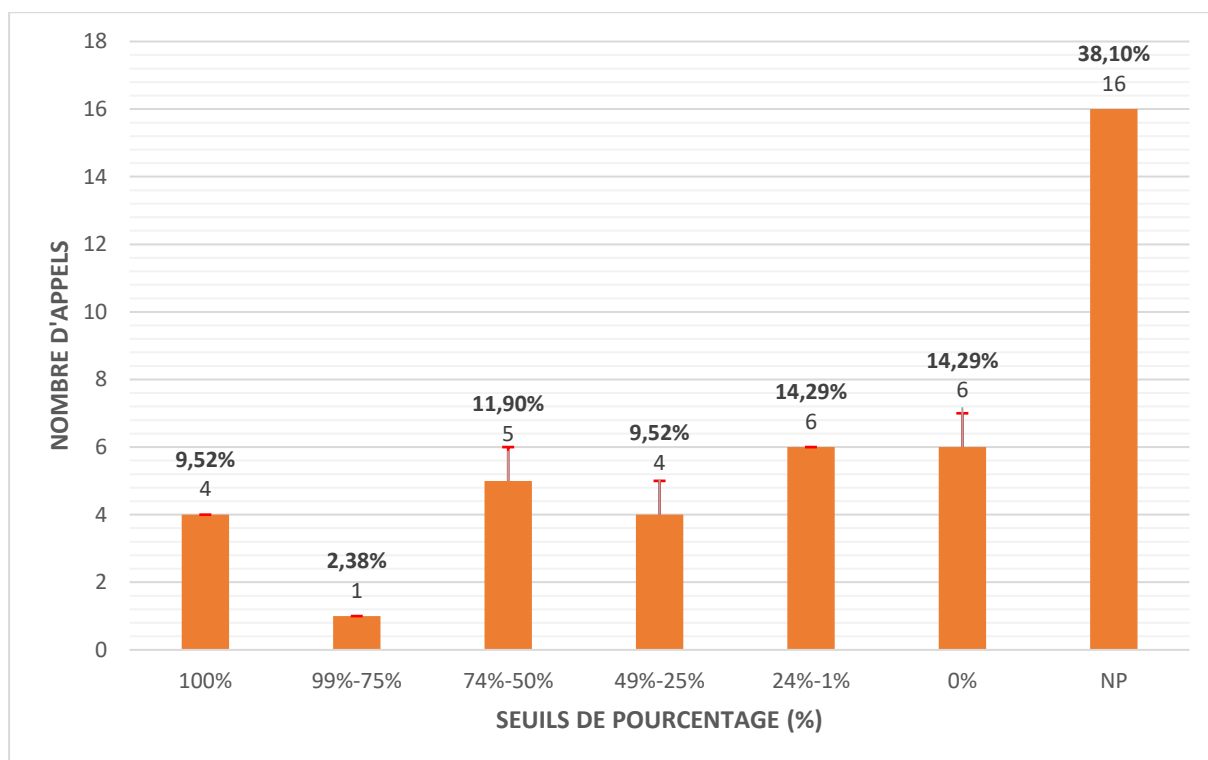


Figure 40 : Répartition par seuil de pourcentage du nombre de bovins décédés sur le nombre de bovins exposés d'intoxication par l'urée sur les bovins exposés enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

➤ Animaux décédés sur les animaux atteints (Figure 41).

- Dans 6 cas, 100% des atteints sont décédés.
- Une forte proportion se situe entre les seuils 74 et 25%.
- Une faible proportion se situe entre les seuils 99-75% et 24-1%.
- Au total, 6 cas ne présentent aucun animal décédé sur les atteints.
- Les données extrêmes correspondent à :
  - 17 décédés sur 24 atteints (sur 24 exposés).
  - 6 décédés sur 6 atteints (sur 6 exposés).
  - 4 décédés sur 7 atteints (sur 7 exposés).

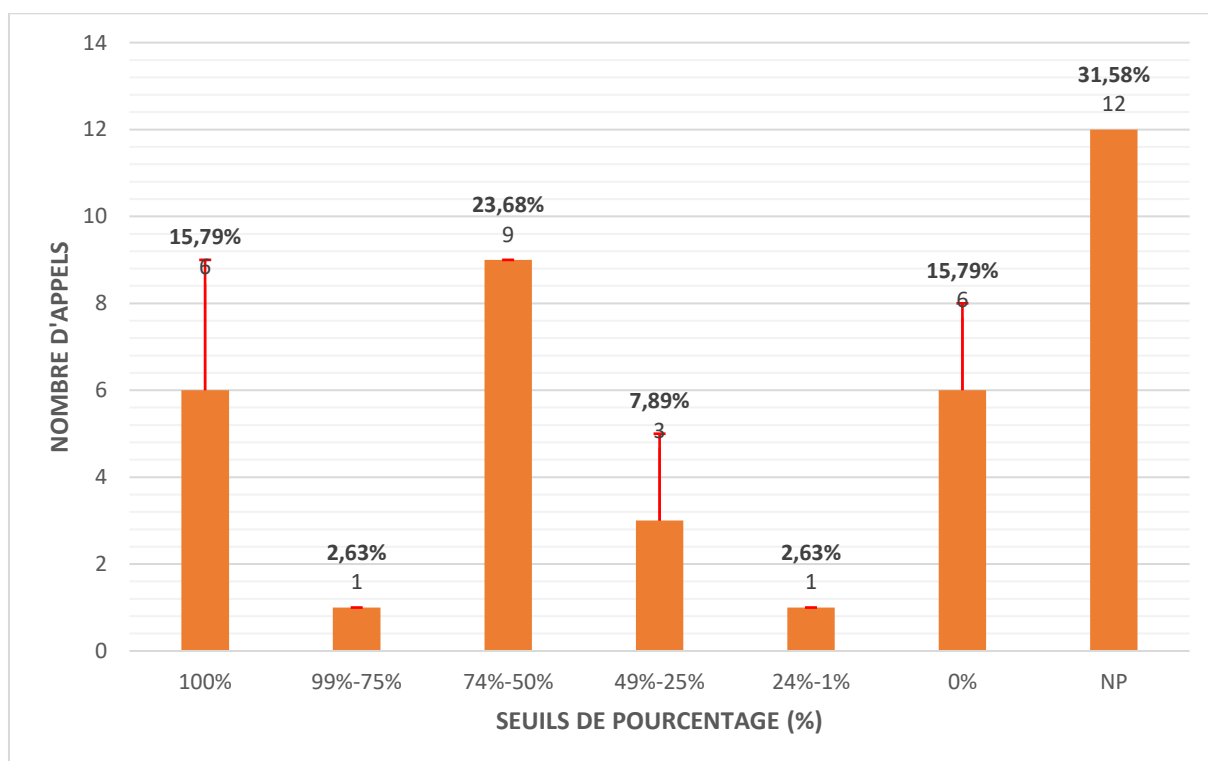


Figure 41 : Répartition par seuil de pourcentage du nombre de bovins décédés sur le nombre de bovins atteints d'intoxication par l'urée sur les bovins atteints enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

## 2.4. Symptomatologie

### 2.4.1. Tableau clinique

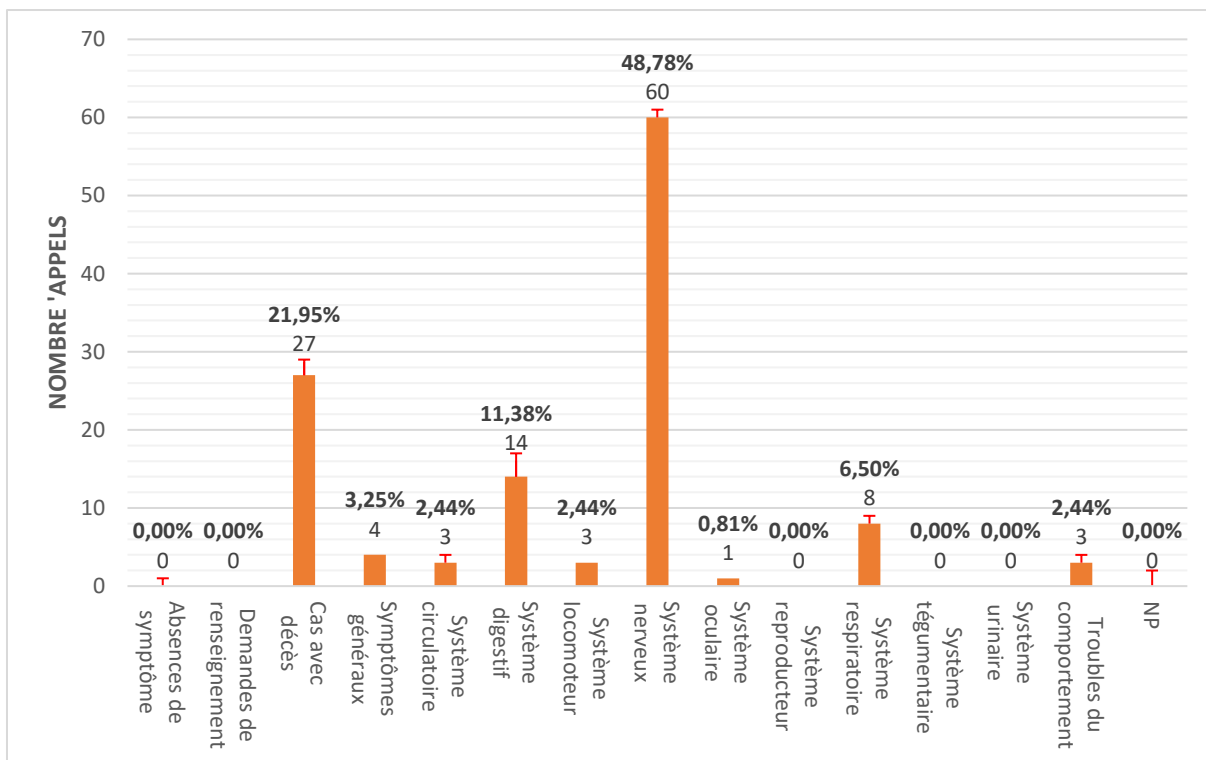
Le tableau clinique des appels concernant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représenté dans la Figure 42 et le Tableau 9. Concernant la Figure 42, la barre d'erreur en rouge représente les fiches qui ont été exclues, et « NP » les fiches dont l'information n'a pas été précisée. La méthodologie est présentée en ANNEXE 3.

La Figure 42 montre parmi les symptômes totaux des 41 appels :

- Que la moitié sont des troubles nerveux (48,78%).
- De nombreux décès (21,95%), troubles digestifs (11,38%) et troubles respiratoires (6,50%).
- Très peu de symptômes généraux (3,25%), troubles circulatoires (2,44%), troubles locomoteurs (2,44%), troubles du comportement (2,44%) et troubles oculaires (0,81%).
- Aucun appel comprenant une absence de symptôme (0%) ou une demande de renseignement (0%).
- Aucun symptôme de l'appareil reproducteur, tégumentaire ou urinaire.

La comparaison avec la répartition par catégorie de symptômes totaux nous montre que la Figure 42 :

- Est très faiblement similaire avec les appels totaux (Figure 20, *test de corrélation = 0,12*).
- Est similaire avec les appels concernant les bovins (Figure 21, *test de corrélation = 0,68*).



**Figure 42 : Répartition des symptômes par catégorie des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022**

Ensuite, le Tableau 9, représente les symptômes plus détaillés et fournit les données suivantes :

- Le nombre d'appels, c'est-à-dire le nombre d'appels dont au moins un animal présente le symptôme correspondant.
- La proportion d'appels, c'est-à-dire la proportion d'appels ayant au minimum un symptôme du système correspondant.

Ainsi, ce tableau nous montre que parmi les appels :

- La majorité (36 appels) présente des signes nerveux : des convulsions (17 appels), un décubitus (14 appels), des tremblements (6 appels) et/ou une ataxie (4 appels).
- Une forte proportion présente :
  - Des troubles digestifs (14 appels) : hypersalivation (7 appels) et météorisation (5 appels).
  - Une dyspnée (8 appels).
- Une faible proportion présente des symptômes généraux (4), des troubles circulatoires (3), des troubles locomoteurs (3), des troubles oculaires (1) et des troubles du comportement (3).

Tableau 9 : Résumé des symptômes des données du CAPAE entre 1992 et 2022 des appels probables impliquant l'urée chez les bovins

SYMPTÔMES		NOMBRE D'APPELS		PROPORTION D'APPELS
<b>Absence de symptôme</b>		<b>0</b>		<b>0% (0/41)</b>
<b>Demande de renseignement</b>		<b>0</b>		<b>0% (0/41)</b>
<b>Cas avec décès</b>	Totaux	27	<b>27</b>	<b>65,85% (27/41)</b>
	<i>... dont morts subites</i>	4		
<b>Symptômes généraux</b>	Faiblesse	3	<b>4</b>	<b>9,76% (4/41)</b>
	Prostration	1		
<b>Système circulatoire</b>	Hypothermie	1	<b>3</b>	<b>7,32% (3/41)</b>
	Œdème	2		
<b>Système digestif</b>	Arumination	1	<b>14</b>	<b>34,15% (14/41)</b>
	Diarrhée	1		
	Météorisation	5		
	Hypersalivation	7		
<b>Système locomoteur</b>	Raideur musculaire	<b>3</b>		<b>7,32% (3/41)</b>
<b>Système nerveux</b>	Ataxie	4	<b>60</b>	<b>87,80% (36/41)</b>
	Coma	2		
	Convulsions	17		
	<i>... dont discontinue</i>	1		
	<i>... dont tonico-clonique</i>	1		
	Décubitus	14		
	État semi-comateux	1		
	Hyperesthésie	3		
	Nystagmus	3		
	Opisthotonos	2		
	Paralyse	1		
	Trémulations	5		
	Tétanie	1		
	Tremblement	6		
Non précisé	1			
<b>Système oculaire</b>	Myosis	<b>1</b>		<b>2,44% (1/41)</b>
<b>Système respiratoire</b>	Dyspnée	<b>8</b>		<b>19,51% (8/41)</b>
<b>Troubles du comportement</b>	Agitation	1	<b>3</b>	<b>7,32% (3/41)</b>
	Agressivité	1		
	Mâchonnement	1		

### 2.4.2. PSS

La répartition selon le score PSS des appels concernant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représentée dans la [Figure 43](#). La barre d'erreur en rouge représente les fiches qui ont été exclues, et « NP » les fiches dont l'information n'a pas été précisée.

On remarque :

- Une majorité d'appels avec un score « 4 » (27 appels).

*Exemple :*

*Fiche n°91918, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 70, PSS = 4.* D'après les commémoratifs, plusieurs bovins ont eu accès à un sac de complément alimentaire renfermant 25% d'urée. Sur les sept atteints, trois sont décédés, une est agonisante, et quatre présentent des symptômes qui n'ont pas été donnés au répondeur. Comme des bovins sont décédés, un score PSS de 4 a été attribué à la fiche.

- 10 appels avec un score « 3 ».

*Exemple :*

*Fiche n°93650, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 70, PSS = 3.* Des vaches normandes sont suspectées d'avoir ingéré beaucoup plus d'urée dans leur ration. Elles sont retrouvées en décubitus, et aucun autre symptôme n'est renseigné dans la fiche d'appel. Comme ce signe est grave et qu'il menace le pronostic vital de l'animal, un score PSS de 3 a été donné à cette fiche.

- 3 appels avec un score « 2 ».

*Exemple :*

*Fiche n°91370, Exposition possible, Dose inconnue, Imputabilité = 64, PSS = 2.* L'éleveur a retrouvé ses vaches dans un bâtiment qui contenait de l'urée. 1h30 après ingestion, les bovins ne présentaient de la météorisation et aucun signe nerveux, d'où le score du PSS à 2.

- 1 appel avec un score « 1 ».

*Exemple :*

*Fiche n°122024, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 70, PSS = 1.* Cette fiche indique des symptômes légers (abattement et rétablissement) sur un nombre de bovins inconnus. Les bovins se sont rétablis sans la moindre prise en charge thérapeutique.

- Aucun appel avec un score « 0 ».



La comparaison avec la répartition selon le score du PSS total nous montre que la Figure 43 :

- N'est pas similaire avec celle des appels totaux (Figure 22, *test de corrélation = - 0,64*).
- Est similaire avec celle des appels concernant les bovins (Figure 23, *test de corrélation = 0,59*).

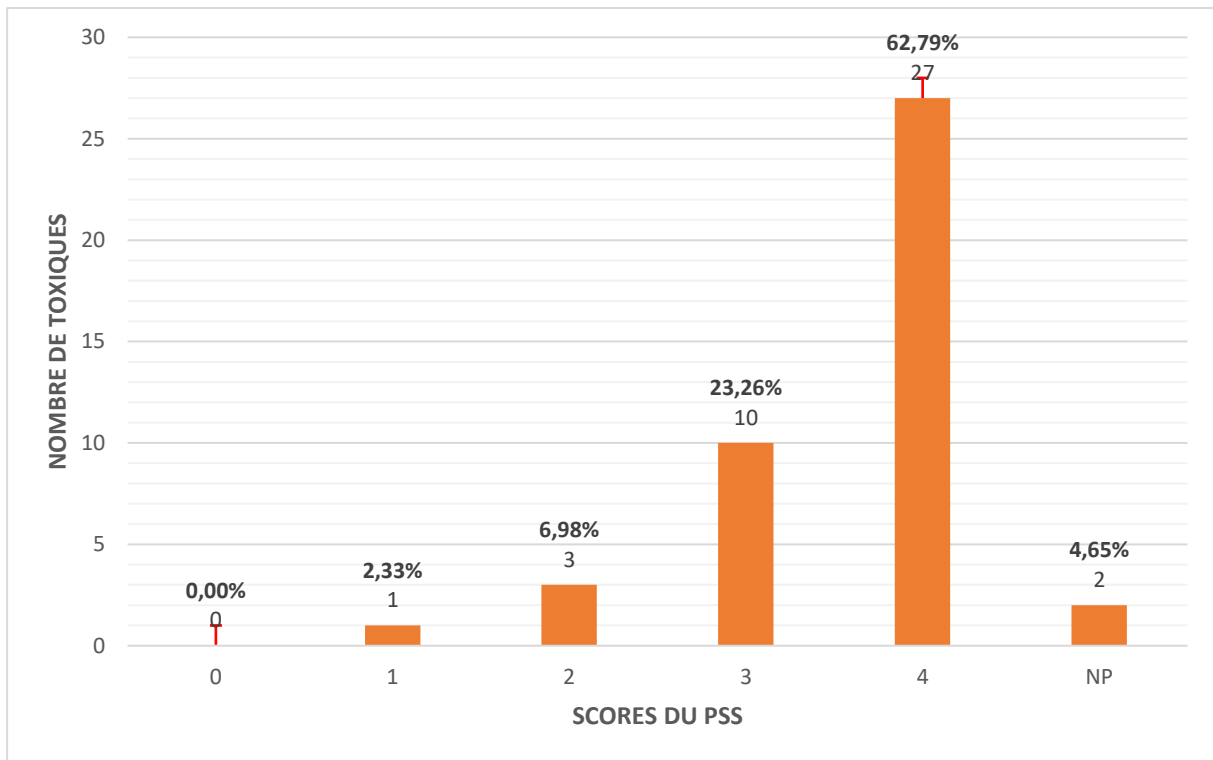


Figure 43 : Répartition par score du PSS des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

### 2.4.3. Dose ingérée

Les données sur les doses d'urée ingérée ont été rarement renseignées. Sur les 6 appels où la dose pouvait être calculée, on a suivi la méthodologie suivante :

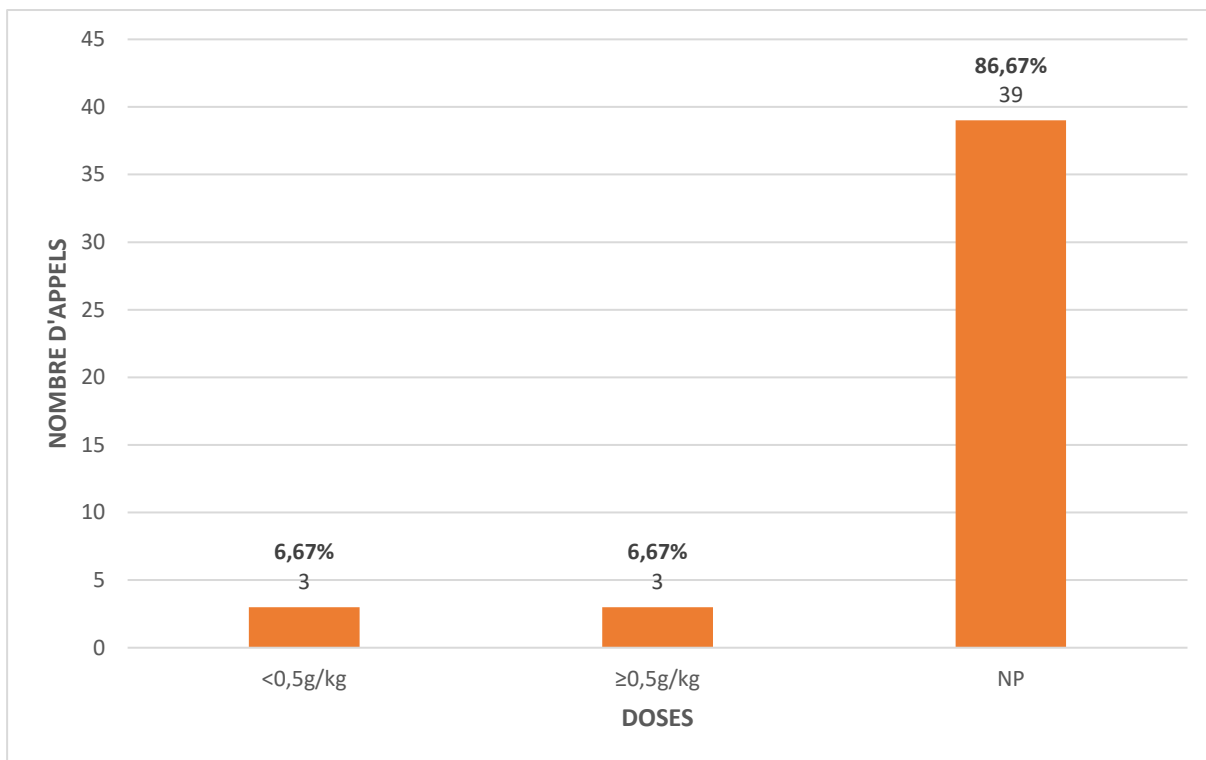
- Quand le poids des bovins n'était pas indiqué, il a été estimé selon la moyenne standard de leur race (quand précisé dans la fiche) ou pris à 600kg par défaut.
- Après sélection, on obtient 5 doses avec un score PSS de « 4 » et 1 dose avec un score de « 3 ».

*Exemple :*

- *Fiche n°54301, Exposition certaine, Dose = 0,4g/kg, Imputabilité = 92, PSS = 4.*  
Un bloc d'urée d'1 kg a été consommé par 4 bovins estimés à 600kg. Ainsi, on calcul la dose ingérée : «  $1 / 4 / 600 * 1000 = 0,42 \text{ g/kg}$  ».

Les différentes doses ingérées par les bovins entre 1992 et 2022 sont représentées dans la Figure 44. On y retrouve :

- 3 appels avec des doses  $\leq 0,5\text{g/kg}$  (0,25g/kg, 0,33g/kg et 0,4g/kg).
- 3 appels avec des doses  $\geq 0,5\text{g/kg}$  (0,5g/kg, 1,9g/kg et 4,9g/kg).
- Donc 39 appels avec une dose NP.



**Figure 44 : Répartition par dose des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022**

Nous avons réalisé le Tableau 10 afin de répartir les différentes doses selon leur score PSS. L'effectif est trop faible pour réaliser un test statistique.

**Tableau 10 : Répartition des appels probables en fonction du PSS et de la dose ingérée**

	PSS = 3	PSS = 4
<b>&lt;0,5g/kg</b>	1	2
<b>&gt;0,5g/kg</b>	0	3

#### 2.4.4. Délai d'apparition des symptômes

Le délai d'apparition des symptômes des appels concernant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est résumé dans le [Tableau 11](#). La méthodologie pour la réalisation de ces données est présentée en [ANNEXE 4](#).

L'exploitation des données du CAPAE nous donne les résultats suivants sur 12 appels :

- Les signes nerveux apparaissent généralement tôt, soit dans l'heure qui suit l'ingestion. De plus :
  - Les symptômes les plus précoces sont l'état comateux, l'hyperesthésie, le nystagmus, l'opisthotonos, la raideur musculaire, les tremblements et la trémulation musculaire.
  - Les symptômes les plus tardifs sont le décubitus et les convulsions.
  
- Les signes digestifs et cardio-respiratoires apparaissent plus tardivement, soit 1 heure après l'ingestion. De plus, la dyspnée, l'hypercatalisation et la météorisation peuvent autant être précoces que tardifs.
  
- Le seul appel pour lequel le cas ne présentait pas de symptôme s'est déroulé moins de 30 minutes après ingestion.  
*Exemple :*
  - *Fiche n°122024, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 70, PSS = 1. Voir la fiche dans la partie III. Résultats 2.4.2. PSS.*
  
- Il est possible de n'observer aucun symptôme jusqu'à 1 heure après l'exposition.
  
- Les bovins peuvent décéder 30 minutes après l'ingestion.

Tableau 11 : Résumé des symptômes par délai d'apparition des données du CAPAE entre 1992 et 2022 des appels probables impliquant l'urée chez les bovins

SYMPTÔMES		≤30mn (3 cas)	30mn-1h (3 cas)	1h (2 cas)	1h-2h (3 cas)	3h-12h (3 cas)
<b>ASYMPTOMATIQUE</b>		<b>1/3</b>	<b>0/3</b>	<b>0/2</b>	<b>0/3</b>	<b>0/3</b>
<b>FAIBLESSE</b>		<b>0/3</b>	<b>0/3</b>	<b>0/2</b>	<b>1/3</b>	<b>2/3</b>
<b>DÉCÉDÉ</b>		<b>0/3</b>	<b>2/3</b>	<b>0/2</b>	<b>3/3</b>	<b>2/3</b>
<b>SYMPTÔMES NERVEUX</b>	<b>Coma</b>	1	0	0	0	0
	<b>Convulsion</b>	0	1	1	2	1
	<b>Décubitus</b>	1	1	2	1	1
	<b>Hyperesthésie</b>	1	1	0	0	0
	<b>Nystagmus</b>	1	0	0	0	0
	<b>Opisthotonos</b>	1	1	0	0	0
	<b>Raideur musculaire</b>	1	1	0	0	0
	<b>Tétanie</b>	0	0	1	0	0
	<b>Tremblement</b>	1	1	1	0	0
	<b>Trémulation musculaire</b>	0	1	0	0	0
	<b>TOTAL ET PROPORTION</b>	<b>7 3/3</b>	<b>7 3/3</b>	<b>5 2/2</b>	<b>3 3/3</b>	<b>2 2/3</b>
<b>SYMPTÔMES DIGESTIFS</b>	<b>Arumination</b>	0	0	0	0	1
	<b>Diarrhée</b>	0	1	0	0	0
	<b>Hypersalivation</b>	1	1	0	1	1
	<b>Météorisme</b>	0	1	0	1	1
	<b>TOTAL ET PROPORTION</b>	<b>1 1/3</b>	<b>3 3/3</b>	<b>0 0/2</b>	<b>2 2/3</b>	<b>3 3/3</b>
<b>SYMPTÔMES CARDIO-RESPIRATOIRES</b>	<b>Dyspnée</b>	0	2	0	2	0
	<b>Œdème pulmonaire</b>	0	1	0	0	0
	<b>TOTAL ET PROPORTION</b>	<b>0 0/3</b>	<b>3 2/3</b>	<b>0 0/2</b>	<b>2 2/3</b>	<b>0 0/3</b>

## 2.5. Examens complémentaires

On trouve 3 appels où des examens en laboratoire ont été réalisés :

- Mesure d'une acidose sanguine. (Valeur non indiquée)  
*Fiche n°78852, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 89, PSS = 3.*  
Les seules informations renseignées sur cette fiche sont :
  - Deux bovins sont atteints
  - Tableau clinique : Acidose, Décubitus, Tremblements.
  
- Mesure d'une alcalose ruminale. Le pH ruminal était de 7.  
*Fiche n°139383 dans la partie III. Résultats 1.2.5. Sources et circonstances d'exposition.*
  
- Dosage d'NH<sub>4</sub>. (Valeur non indiquée)  
*Fiche n°105389, Exposition possible, Dose inconnue, Imputabilité = 70, PSS = 4.*  
Deux vaches laitières se sont enfuies de la stabulation et ont eu accès à un sac d'urée au cours de la nuit. Elles ont été retrouvées mortes le lendemain matin. Le vétérinaire a réalisé une autopsie et découvre les lésions suivantes :
  - Météorisation
  - Muqueuses digestives congestionnées
  - Concentration de NH<sub>4</sub> anormales (aucune valeur n'a été écrite sur la fiche).

Pour le tableau lésionnel, on trouve uniquement 4 appels où les vétérinaires ont réalisé une autopsie. On retrouve les lésions suivantes :

➤ Dégénérescences et absence de pétéchies.

*Fiche n°109391, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 79, PSS = 4.*  
Le vétérinaire s'est déplacé dans un élevage pour une expertise d'assurance suite à une intoxication à l'urée où deux bovins sont décédés. Les bovins atteints présentaient une météorisation et des convulsions NP. A l'autopsie, il note :

- Absence de pétéchies.
- Lésions d'entérite, d'hépatite et de néphrite.
- Lésions de dégénérescence dans les reins, le foie et le cœur.
- Présence d'une diarrhée mucoïde.

➤ Météorisation, congestion et dosage de NH<sub>4</sub>.

*Fiche n°105389 dans le point « Dosage NH<sub>4</sub> » ci-dessus.*

➤ Présence de pétéchies.

*Fiche n°60527, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 79, PSS = 4.*  
8 bovins ont été exposés à un sac d'urée. Un bovin est décédé et présente des pétéchies sur le myocarde et sur certains muscles. Un autre bovin présente un mâchonnement et une ataxie.

➤ Absence de lésions évocatrices d'intoxication à l'urée mentionnées.

*Fiche 59346 dans II.1.2.5. Sources et circonstances d'exposition*



## 2.6. Traitements conseillés et réalisés

### 2.6.1. Prise en charge avant l'appel

La répartition des différentes prises en charge par le vétérinaire avant l'appel des cas impliquant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représentée dans la [Figure 45](#). La barre d'erreur en rouge représente les fiches qui ont été exclues, et « NP » les fiches dont l'information n'a pas été précisée.

On y distingue :

- Aucune prise en charge mentionnée pour 29 appels.
- 2 appels où des autopsies ont été réalisées avant l'appel au CAPAE.  
*Exemple :*
  - [Fiche n°105389](#) dans la partie [III. Résultats 2.5. Examens complémentaires](#).
  - [Fiche n° 59346](#) dans la partie [III. Résultats 1.2.5. Sources et circonstances d'exposition](#).

- 2 appels où un traitement a été réalisé avant l'appel au CAPAE.

*Exemple :*

- 1L de vinaigre non dilué.  
*Fiche n°89563, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 85, PSS = 4.* 30 minutes à 1 heure avant l'appel, 2 bovins atteints ont eu accès à un seau d'urée. Le vétérinaire a fait avaler 1L de vinaigre non dilué aux vaches laitières et note des tremblements, un décubitus, une raideur musculaire, une hyperesthésie, de la diarrhée et une dyspnée. Le répondeur lui a conseillé la bonne posologie du traitement spécifique, la perfusion de bicarbonate et l'injection de xylazine. Le vétérinaire a été rappelé 2 jours plus tard, les deux bovins sont décédés et on ne sait pas ce que le vétérinaire a réalisé comme traitement.
  - Charbon, perfusion, corticoïdes et furosémide.  
*Fiche n°139383* dans la partie [III. Résultats 1.2.5. Sources et circonstances d'exposition](#).
- 8 appels NP.

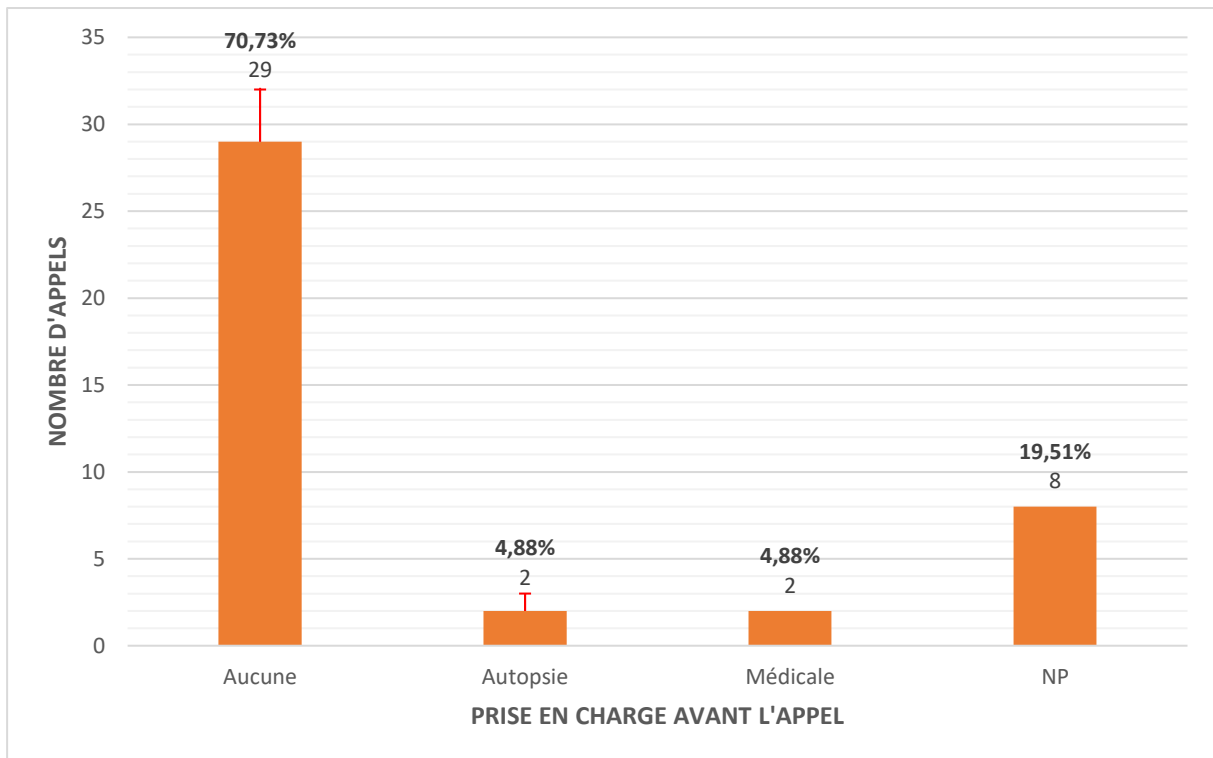


Figure 45 : Répartition des prises en charge par le vétérinaire avant appel des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022

## 2.6.2. Traitement proposé par le CAPAE

La répartition des traitements proposés par le CAPAE au vétérinaire des cas impliquant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représentée dans le Tableau 12. On y retrouve 26 appels. Les colonnes du tableau sont les suivantes :

- Le nombre d'appels, c'est-à-dire le nombre d'appels dont le traitement correspondant a été proposé minimum une fois.
- La proportion d'appels, c'est-à-dire la proportion d'appels ayant au minimum un traitement du type de traitement correspondant.

L'exploitation du Tableau 12 montre sur 26 appels que :

- L'intégralité des 26 traitements proposés suggère une administration de vinaigre comme traitement spécifique. (*Exemple : Fiche n°128071 en ANNEXE 5*)
- Une forte proportion (15 appels) propose au vétérinaire un ou plusieurs traitements symptomatiques, soit :
  - Majoritairement la xylazine (11 appels) et la perfusion de bicarbonate de calcium (10 appels). (*Exemple : Fiche n°21821 en ANNEXE 5*)
  - Rarement le charbon (4 appels), la perfusion de soluté isotonique (3 appels).
- Seulement 4 appels proposent au vétérinaire un traitement éliminatoire. Celui-ci consiste toujours à réaliser une ruminotomie. (*Exemple : Fiche n°61419 en ANNEXE 5*)

Tableau 12 : Résumé des traitements proposés par le CAPAE au vétérinaire des appels probables de la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022 des appels probables impliquant l'urée chez les bovins

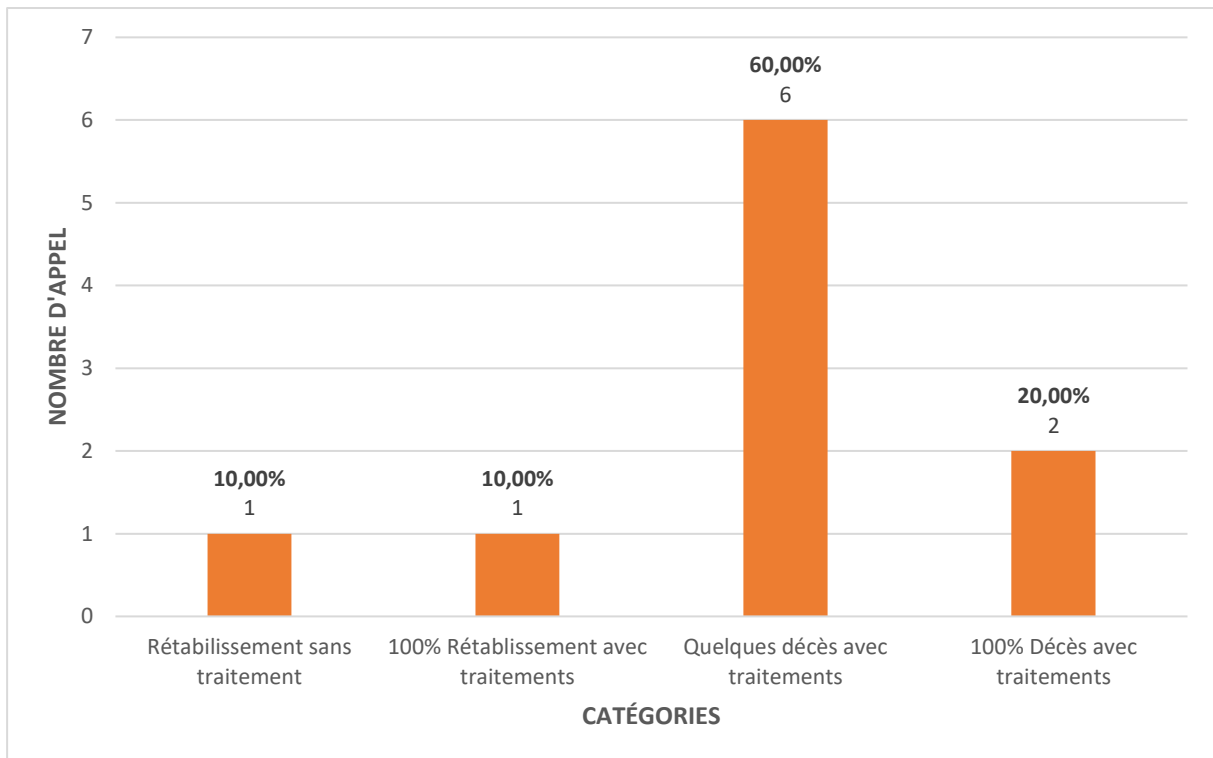
TRAITEMENTS		NOMBRE D'APPELS ET PROPORTION (sur 26 cas)
<b>TRAITEMENTS ÉLIMINATOIRES</b>	Ruminotomie	4/26 soit <b>15,39%</b>
<b>TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES</b>	Administration de vinaigre	26/26 soit <b>100%</b>
<b>TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES</b>	Charbon	4
	Doxapram	2
	Lactosérum	1
	Perfusion de bicarbonate de calcium	10
	Perfusion de Calcium et/ou de Magnésium	1
	Perfusion d'isotonique	3
	Xylazine	11
	<b>TOTAL ET PROPORTION</b>	<b>33</b> 15/26 soit <b>57,69%</b>

## 2.7. Évolution des cas

La répartition des différentes évolutions des cas du CAPAE impliquant l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022 est représentée dans la Figure 46. Seulement 10 appels ont été rappelés et indiquent un suivi.

Ainsi, les données de la Figure 46 montre que :

- La majorité des appels (6) présente une part de décès important malgré l'administration de traitement.  
*(Exemple : Fiches n°56137, n°61171, n°61911, n°64212, n°151317 en ANNEXE 5 et Fiche n° 21487 dans la partie III. Résultats 1.2.5. Sources et circonstances d'exposition).*
  
- De très rares appels où :
  - L'intégralité des bovins décède malgré l'administration de traitement (2 appels).  
*(Exemple : Fiche n°112929 en ANNEXE 5 et Fiche n°89563 dans la partie III. Résultats 2.6.1. Prise en charge avant l'appel).*
  
  - L'intégralité des bovins guérit en ayant reçu un traitement (1 appel). *(Exemple : Fiche n°36331 en ANNEXE 5)*
  
  - L'intégralité des bovins guérit sans traitement (1 appel).  
*(Exemple : Fiche n°122024 dans la partie III. Résultats 2.4.2. PSS)*



**Figure 46 : Répartition des catégories des suivis des appels impliquant l'urée chez les bovins enregistrés dans la base de données du CAPAE entre 1992 et 2022**

## 2.8. Résumé de l'étude clinique

L'étude clinique comprend 41 appels impliquant une intoxication à l'urée chez les bovins entre 1992 et 2022.

La majorité des appelants ont préalablement identifié l'urée et demandent au répondeur du CAPAE la conduite à tenir.

On retrouve une médiane de 6,5 individus exposés, 3 individus atteints et 1 individu décédé, mais les écarts interquartiles montrent une variabilité (respectivement 18, 4,25 et 1,25). En général :

- 100% des animaux exposés sont atteints.
- La majorité des animaux atteints décèdent.

Les bovins intoxiqués par l'urée présentent majoritairement les signes suivants dans leur ordre d'apparition :

- Les premiers symptômes peuvent apparaître jusqu'à 1 heure après l'exposition.
- Tout d'abord, une atteinte du système nerveux avec des convulsions, un décubitus, des tremblements musculaires et/ou une ataxie.
- Ensuite, une atteinte du système digestif avec une hypersalivation et/ou une météorisation et/ou une atteinte du système respiratoire avec une dyspnée.
- Les bovins peuvent décéder seulement 30 minutes après l'ingestion.

Donc, on peut retenir de cette étude que l'intoxication à l'urée est une affection grave chez les bovins.

Malgré la dangerosité de l'affection, les doses d'urée ingérées ne sont que trop rarement renseignées sur les fiches et très peu d'analyses de laboratoire et d'autopsies sont effectuées.

Concernant le traitement, très peu de vétérinaires ont effectué des actes avant l'appel au CAPAE. Parmi les traitements proposés par le répondeur du CAPAE, on retrouve :

- Systématiquement, une administration de vinaigre.
- Souvent des traitements symptomatiques comme l'administration de xylazine et la perfusion de bicarbonate de calcium.

La majorité de nos suivis témoignent d'au minimum un décès malgré les traitements conseillés par le répondeur du CAPAE.

## **IV) Discussion**

Dans cette partie nous allons discuter les résultats obtenus dans la partie III) Résultats de l'analyse des données sur l'urée en reprenant le même plan. Afin d'être le plus exhaustif possible, la discussion portera quand cela est possible, sur trois axes principaux.

Tout d'abord, nous allons comparer les résultats avec les données générales du CAPAE présentées dans la partie II) Matériel et Méthodes 3. État des lieux du CAPAE-Ouest. Ensuite, nous confronterons les résultats avec le descriptif abordé dans la partie IV) Toxicologie que nous qualifierons de « données théoriques ». Pour terminer, les résultats seront mis en parallèle avec ceux de la bibliographie de plusieurs cas cliniques.

Comme pour la partie III) Résultats de l'analyse des données sur l'urée, nous allons reprendre le même plan en détaillant d'une part l'étude épidémiologique, et d'autre part l'étude clinique. Enfin, nous exposerons les limites de ces deux études.

### **1. Étude épidémiologique**

#### **1.1. Étude générale des appels**

##### **1.1.1. Évaluation annuelle**

#### **Comparaison avec les données générales du CAPAE**

L'augmentation du nombre d'appels total au cours du temps (Figure 7) peut s'expliquer par :

- L'ouverture des permanences 24 heures sur 24 en 2000.
- Une meilleure visibilité du centre sur Internet notamment grâce aux moteurs de recherche internet.
- Une meilleure prise en compte du centre par les vétérinaires et une tendance de la population à plus soigner leur animal.

A contrario, le nombre d'appels concernant les bovins (Figure 8) ne tend pas à augmenter au cours du temps. L'évolution des techniques d'élevage est possiblement la cause de cette différence. En effet, cela pourrait permettre de diminuer le risque d'exposition à des produits toxiques.



Globalement, nos données (Figure 24) montrent que :

- L'intoxication à l'urée est une affection peu courante au CAPAE.
- La répartition annuelle ne montre pas de tendance particulière.
- La légère augmentation du nombre d'appels au cours du temps est probablement liée à l'augmentation du nombre total d'appels (Figure 7, *test de corrélation = 0,33*).
- Le pic d'appel en 2016 est retrouvé dans cette même figure (Figure 7, *test de corrélation = 0,33*).
- Les pics d'appel de 2004 et de 2010 sont retrouvés dans la répartition annuelle des bovins malgré une similitude de répartition faible (Figure 8, *test de corrélation = 0,05*).

### **Comparaison avec la bibliographie**

On ne retrouve pas dans la bibliographie une quantité suffisante d'informations pour suivre l'évolution de l'utilisation ou d'intoxication à l'urée au cours du temps après les années 1970. On retrouve de manière anecdotique, que 26% des cas d'empoisonnement chez les bovins concernaient l'urée en Allemagne de l'Est entre 1963 et 1964.<sup>23</sup> Ainsi, on ne peut pas démontrer un lien de corrélation entre la fréquence d'utilisation de l'urée et l'incidence des intoxications à l'urée chez les bovins.

Le faible effectif d'appels impliquant une intoxication à l'urée témoigne d'une affection peu courante. On peut tenter d'expliquer ce constat de plusieurs manières :

- L'exposition à l'urée est moins importante grâce à l'augmentation de la technicité des éleveurs dans leur conduite d'élevage et celle des vétérinaires en suivi d'élevage.
- Au vue de l'évolution rapide, il est possible que la source ne soit pas toujours identifiée, ou que le vétérinaire ne prenne pas le temps de déclarer au CAPAE-Ouest.

### 1.1.2. Distribution mensuelle

#### **Comparaison avec les données générales du CAPAE**

La distribution mensuelle hétérogène ( $p\text{-value} = 0.0051$ ) de nos données [Figure 25](#) peut s'expliquer par :

- L'intervention de facteurs externes différents de ceux de la distribution mensuelle des appels totaux ([Figure 9](#), *test de corrélation* = -0,38) ([Figure 10](#), *test de corrélation* = -0,43).
- Les périodes d'épandage et de stabulation n'ont aucune influence sur la distribution mensuelle (Test de Fisher,  $p\text{-value} = 0,41$ ). Cependant, l'incidence d'intoxication à l'urée alimentaire est plus importante pendant la période de stabulation des bovins.

La recherche de ces facteurs externes est probablement biaisée par la taille de nos données. En effet, nous avons :

- Seulement 7 appels qui ont pour source d'intoxication les engrais.
- Parmi ces 7 appels, nous avons 1 seul appel via une pâture contaminée et 1 seul appel via une eau contaminée.

Ce très faible nombre de données ne permet donc pas d'établir si l'incidence d'intoxication à l'urée via de l'engrais est plus élevée durant la période d'épandage.

#### **Comparaison avec la bibliographie**

Dans la bibliographie, la période n'est pas souvent renseignée, ce qui ne permet pas d'étudier l'influence des périodes de stabulation et d'épandage. On peut trouver par exemple, des cas d'intoxication à des eaux polluées en hiver dans l'article écrit par Mawhinney et al.<sup>21</sup>

### 1.1.3. Répartition géographique

#### **Comparaison avec les données générales du CAPAE**

La répartition géographique de nos données Figure 26 peut s'expliquer par la provenance des appels du CAPAE. (Figure 11, *test de corrélation = 0,84*) (Figure 12, *test de corrélation = 0,85*), en l'occurrence par la proximité du CAPAE-Ouest avec la région Grand Ouest. En effet, les vétérinaires provenant de l'école de Nantes connaissent le centre ainsi que leurs clients. A contrario, le faible nombre d'appels reçu de l'Est de la France s'explique sûrement par la présence du Centre antipoison vétérinaire de Lyon.

Donc, malgré le faible effectif, la répartition est très concentrée vers l'Ouest, ce qui constitue un biais d'échantillonnage.

#### **Comparaison avec la bibliographie**

Dans la bibliographie, la région géographique est rarement précisée. Là encore, nous ne pouvons pas montrer que la répartition joue sur l'épidémiologie de l'intoxication à l'urée. On peut retrouver autant de revues de cas cliniques en Amérique qu'en France dans la littérature.<sup>26</sup>

#### 1.1.4. Qualité des appelants

##### Comparaison avec les données générales du CAPAE

L'ensemble des appels impliquant l'urée chez les bovins correspond à des appels de vétérinaires. En comparant nos données avec celles des appels totaux, on remarque que les appels concernant les bovins sont en général effectués par des vétérinaires (Figure 14, *test de corrélation = 0,99*).

Cette observation peut s'expliquer par les points suivants :

- Méconnaissance de l'existence du CAPAE-Ouest par les agriculteurs. Ainsi, on peut supposer qu'ils préféreraient appeler directement leur vétérinaire en cas de problème. Ensuite, le vétérinaire qui est face à une difficulté de diagnostic ou de traitement, appellerait lui-même le CAPAE-Ouest pour un second avis.
- L'évolution brutale, rapide et grave des animaux. Comme le montre les résultats, l'intoxication à l'urée est très grave et souvent fatale. Ainsi, il serait logique de penser que le premier réflexe pour un éleveur exposé à cette situation serait d'appeler un vétérinaire capable à se déplacer, plutôt qu'une plateforme téléphonique qui redirigerait vers un vétérinaire entraînant au passage une perte considérable de temps.

## 1.2. Étude spécifique sur les bovins

### 1.2.1. Part des bovins dans les intoxications à l'urée

#### Comparaison avec les données générales du CAPAE

Les bovins sont majoritairement représentés dans les cas d'intoxication par l'urée. En effet, la principale utilisation de l'urée se trouve dans l'alimentation des ruminants et dans l'utilisation de fertilisant. Les bovins sont par conséquent beaucoup plus exposés que les autres espèces (Figure 15, *test de corrélation = 0,26*).

Concernant les autres espèces, l'ensemble des cas est non probable ou douteux. Ce qui rend difficile possible la comparaison de l'intoxication chez les ruminants malgré qu'on observe les similitudes suivantes :

- Chez les Porcs, on a exclusivement des causes alimentaires ce qui ressemble à l'exposition des bovins. Chez les autres espèces, il s'agit essentiellement de produit d'entretien (la marque AD BLUE® est cité 5 fois), ce qui constitue une exposition différente des bovins.
- En termes de symptôme, on a majoritairement des troubles digestifs (exemple : vomissement), des troubles nerveux (exemple : ataxie), et de l'abattement.

#### Comparaison avec la bibliographie

On retrouve principalement des données chez petits ruminants (ovins et caprins), avec sensiblement les mêmes symptômes que chez les bovins.<sup>33 34</sup>

L'intoxication par l'urée chez les autres espèces est très peu documentée dans la littérature.

### 1.2.2. Répartition selon l'âge, le poids et le sexe

#### Discussion des résultats

On peut apporter l'axe de discussion suivant :

- Âge des animaux : dans un cheptel, la majorité des bovins sont adultes et une faible proportion est constituée du troupeau de renouvellement (génisse, veau). En principe, les veaux nouveau-nés sont enfermés dans des logettes, leur interdisant ainsi l'accès à une potentielle source d'urée. De plus, ils ne sont pas nourris avec une source alimentaire contenant de l'urée. Ainsi, il en ressort que les animaux adultes sont les plus exposés, sans distinction d'âge.  
L'effectif est beaucoup trop faible pour montrer une différence entre les génisses et les adultes. En effet, on pourrait imaginer que les génisses soient plus « joueuses » et « curieuses » que les adultes, et seraient plus prédisposées à s'intoxiquer via un sac d'urée mal rangé.
- Poids des animaux : les bovins sont rarement pesés sur le terrain, ce qui explique cette absence de donnée dans la base de données.
- Sexe des animaux : de par une préférence pour l'insémination artificielle plutôt que via la monte naturelle, la présence des taureaux mâles en France est très faible. De plus, les élevages de veaux mâles limite généralement leur déplacement à des logettes ou des cases collectives. Ces constats expliqueraient pourquoi on observe une absence de bovin mâle dans nos appels.

Comme ces données n'ont pas été systématiquement rentrées dans la base de données lorsque les cas ont été enregistrés, il est donc difficile d'estimer une réelle tendance. Ce manque d'information est probablement dû au fait que ce critère n'a pas d'influence sur la conduite à tenir face à l'intoxication.

Avec nos résultats, on peut estimer que l'urée touche principalement les bovins femelles adultes.

#### Comparaison avec la bibliographie

On peut retrouver dans la littérature des atteintes autant chez les veaux que chez les taureaux comme dans la publication du Veterinary Record (1991) sur l'« Intoxication par l'urée chez des vaches allaitantes ». <sup>35</sup> Pour autant, on manque également de données suffisantes pour démontrer les hypothèses exposées ci-dessus.

### 1.2.3. Répartition selon la race

#### Discussion des résultats

Nos résultats montrent une prédominance des vaches laitières et donc des Prim'Holsteins par rapport aux allaitantes. On peut tenter d'expliquer ce résultat par les hypothèses suivantes :

- Le nombre de fiches NP est très important (58,70% pour la Figure 30 et 47,83% pour la Figure 31), ce qui témoigne que les fiches sont souvent incomplètes.
- La prédominance de vaches laitières est probablement due au biais d'échantillonnage identifié dans la répartition géographique. (Voir le paragraphe ci-dessous).

#### Comparaison avec la bibliographie

Dans la bibliographie, on note une prédominance des races allaitantes (58 780) par rapport aux races laitières (48 100) sur le site <http://data.gouv.fr>.<sup>36</sup> Cette différence avec nos données peut s'expliquer par le biais d'échantillonnage identifiée dans la répartition géographique. En effet, on a remarqué que la répartition des appels du CAPAE était concentrée vers le Grand Ouest. Or, lorsqu'on regarde la répartition des régions sur le site <http://data.gouv.fr>, on note une prédominance des races laitières dans le Grand Ouest.<sup>36</sup>

#### **1.2.4. Certitudes de l'exposition**

##### **Discussion des résultats**

Dans l'ensemble des appels, l'exposition à l'urée est certaine. Durant la réalisation de cette étude, la plupart des fiches ne détaillent pas les circonstances d'exposition. Donc nous n'avons pas pu vérifier pour toutes les fiches si la certitude enregistrée est correcte.

##### **Comparaison avec la bibliographie**

Dans la bibliographie, on ne retrouve pas de cas clinique où l'exposition est incertaine. Il est cependant possible que l'exposition ne fût pas connue par les vétérinaires au moment où elle se produit. Mais elle sera confirmée plus tard comme dans l'article écrit par Mawhinney et al.<sup>21</sup>



### 1.2.5. Sources et circonstances d'exposition

#### Comparaison avec les données théoriques

On peut tenter d'expliquer les différentes circonstances d'exposition ainsi :

- Ration alimentaire. On peut estimer qu'il y a très peu d'erreurs de distribution dans la ration aujourd'hui avec l'augmentation de la technicité des éleveurs, des suivis par le vétérinaire, et de l'avancée des connaissances dans l'alimentation en général. Lorsque l'exposition concerne la ration, il s'agit d'un accident où l'éleveur surdose l'urée par erreur (sauf l'exemple de la fiche 95960). Une exposition via une mauvaise répartition d'urée dans la ration, dans le temps ou une mauvaise adaptation progressive de l'urée dans la ration n'a pas été objectivée dans la base de données.
- Sac d'urée alimentaire et sac d'engrais. De nombreux élevages français n'ont pas de locaux dédiés à chaque intrant. En effet, on retrouve souvent de nombreux objets en vrac autour des élevages. Il est ainsi possible que ce manque d'organisation soit la raison pour laquelle la consommation accidentelle de ces sacs soit la principale circonstance d'intoxication.
- Eau et parcelle contaminée. Ces deux circonstances d'intoxication sont minoritaires, probablement pour les mêmes raisons expliquées dans le paragraphe « ration alimentaire ».

De nombreuses fiches ne détaillent pas la circonstance d'exposition quand elle est précisée. Donc la répartition de nos données n'est probablement pas exacte.

#### Comparaison avec la bibliographie

On retrouve dans la bibliographie les mêmes circonstances d'exposition que les résultats et la partie théorie. On retrouve toutefois plus de revues concernant des eaux (revue d'Alden et al. <sup>20</sup>) ou des parcelles contaminées (revue de Fraser et al. <sup>22</sup>).

## 2. Étude clinique

### 2.1. Imputabilité

#### **Comparaison avec les données générales du CAPAE**

Nos données sont très différentes de celui de l'imputabilité des toxiques totaux (Figure 18, *test de corrélation = -0,14*) et des bovins (Figure 19, *test de corrélation = -0,44*).

Ainsi, les suspicions d'intoxication à l'urée chez les bovins au CAPAE sont souvent probables.

#### **Comparaison avec la bibliographie**

Dans la bibliographie, comme pour la certitude de l'exposition, on trouve uniquement des publications dont l'imputabilité est probable ou très probable.

## 2.2. Motif d'appel

### Discussion des résultats

Les données du CAPAE montrent que la majorité des vétérinaires ont identifié au préalable l'urée et cherchent à connaître la conduite à tenir. Ainsi, nous pouvons supposer que le traitement de l'intoxication par l'urée est méconnu des vétérinaires. Pour affirmer cette hypothèse, une enquête chez les vétérinaires praticiens pourrait être réalisée.

### Comparaison avec la bibliographie

Dans la bibliographie, il n'est pas rare de retrouver la même chose. Par exemple dans le cas clinique rapporté par Mawhinney et al., par l'absence de commémoratif et de signes pathognomoniques, ils ont traité en première intention avec des perfusions de Calcium, de Magnésium et des injections d'antibiotiques et d'AINS. Ce n'est que bien plus tard que l'intoxication par l'urée via l'eau de consommation a été démontrée après analyse en laboratoire.<sup>21</sup>

## 2.3. Nombre d'individus exposés, atteints et décédés

### Discussion des diagrammes en boîte

Comme nos données ont des valeurs extrêmes, nous utiliserons uniquement la médiane et l'écart interquartile pour discuter nos résultats.

- Nombre d'individus exposés (Figure 36). Le nombre très important d'individus exposés s'explique par une densité animale élevée en élevage ( $Me = 6,5$ ,  $Q1 = 2$ ,  $Q3 = 20$ ,  $IQ = 18$ ).  
La grande variabilité des appels peut s'expliquer par :
  - Une sous-estimation du nombre d'individus exposés, en raison des cas asymptomatiques.
  - Les conduites d'élevage qui changent d'un cheptel à l'autre.
- Nombre d'individus atteints (Figure 37). Ce nombre est beaucoup plus faible que le nombre d'individus exposés et présente une variabilité moindre. On peut supposer que la circonstance d'intoxication est la raison de ce constat ( $Me = 3$ ,  $Q1 = 2$ ,  $Q3 = 6,25$ ,  $IQ = 4,25$ ).
- Nombre d'individus décédés (Figure 38). Ce nombre est cohérent avec le nombre d'appels, avec un score de « 4 » au PSS (27 appels) ( $Me = 1$ ,  $Q1 = 0,75$ ,  $Q3 = 2$ ,  $IQ = 1,25$ ).

## Discussion des seuils de pourcentage

- Animaux atteints sur les animaux exposés (Figure 39). La répartition de ces seuils nous laisse penser que :
  - Le nombre d'exposés est sous-estimé car le nombre d'individus atteints est plus faible que le nombre d'individus exposés. En effet, des animaux asymptomatiques peuvent ne pas être comptabilisés en animaux exposés.
  - La circonstance d'intoxication serait un facteur important. En effet, lors d'un accès accidentel à un sac d'urée, tous les bovins exposés n'ingèreraient pas la même dose, tandis que cela peut être le cas lors d'une exposition à une ration alimentaire, à une parcelle contaminée ou à de l'eau contaminée.
- Animaux décédés sur les animaux exposés (Figure 40).  
Et animaux décédés sur les animaux atteints (Figure 41).

Ces graphiques montrent qu'en général :

- Les animaux exposés ne décèdent pas systématiquement.
- Les animaux atteints décèdent.

Nous supposons que la répartition des différents seuils :

- Subit les mêmes facteurs que ceux décrits précédemment.
- A un nombre d'animaux décédés sous-estimés. En effet, les suivis sont rares. Donc, on ne sait pas si des bovins sont décédés après l'appel.

### Comparaison avec la bibliographie

Dans la bibliographie, le nombre d'individus exposés est très rarement renseigné. En effet, on a le plus souvent le nombre d'individus atteints et parfois uniquement le nombre d'individus décédés.

Les études de cas cliniques peuvent présenter des chiffres très différents que ceux de nos données. Par exemple dans la revue vétérinaire de Alden et Al. <sup>20</sup> :

- 31 bovins ont été exposés ( $Me = 6,5$ ) dont 16 atteints ( $Me = 3$ ) et 14 décédés ( $Me = 1$ ).
- 51,61% d'atteints sur les exposés (versus 100%, Figure 39).
- 45,16% de décédés sur les exposés (versus 21-1%, Figure 40).
- 87,5% de décédés sur les atteints (versus 74-50%, Figure 41).

## 2.4. Symptomatologie

### 2.4.1. Tableau clinique

#### Comparaison avec les données générales du CAPAE

La comparaison avec les symptômes par catégorie des appels totaux (Figure 20 et Figure 21) nous montre que l'intoxication à l'urée est :

- Faiblement similaire aux appels totaux (Figure 20, test de corrélation = 0,12) car :
  - Nous n'avons pas autant d'appels concernant une absence de symptôme ou une demande de renseignement dans nos résultats.
  - La prédominance des systèmes digestif et nerveux est similaire.
  - Nous avons fait des choix sur la réalisation de la Figure 20. (Voir II) Matériel et Méthodes 3.8. Répartition par symptôme).
- Similaire aux appels impliquant les bovins (Figure 21, test de corrélation = 0,68) car on retrouve :
  - Une prédominance des systèmes digestif et nerveux.
  - Une faible proportion de cas concernant une absence de symptôme ou une demande de renseignement.

Donc, les catégories de symptômes présents lors d'une intoxication à l'urée ne sont pas différentes de celles des appels totaux impliquant les bovins. D'où l'importance de bien se renseigner sur l'anamnèse, les commémoratifs et le détail du tableau clinique afin de donner une réponse correcte.

## Comparaison avec les données théoriques

### Répartition des symptômes par catégorie de la Figure 42 :

Cette figure montre qu'on ne retrouve pas d'atteinte du système urinaire (voir PARTIE 1 IV) Toxicologie 5. Tableau clinique). Cette absence est probablement due à :

- Une absence de suivi pour la majorité des fiches. En effet, c'est un symptôme qui apparaîtrait tardivement.
- La liste des symptômes du CAPAE n'est probablement pas exhaustive car les troubles urinaires sont difficilement observables.

### Répartition par symptômes du Tableau 9 :

Le tableau montre une absence de certains points présentés dans la PARTIE 1 IV) Toxicologie 5. Tableau clinique.

- Les troubles du comportement et troubles nerveux systématiques. On retrouve seulement 87,80% des appels probables ayant au minimum un symptôme nerveux et/ou un trouble du comportement. Les raisons pour lesquelles ces fiches n'auraient pas de symptômes nerveux sont les suivantes :
  - Ce sont des animaux dont on n'a pas pu observer les symptômes avant leur décès.
  - Parce qu'il y a une résolution spontanée des symptômes nerveux avant qu'il n'y ait une observation par un vétérinaire ou par l'éleveur.
  - Soit parce que la fiche est brève et incomplète.
  - Soit parce qu'il s'agit d'une intoxication subaiguë. En effet, dans la fiche 91370 (dans la partie III. Résultats 2.4.2. PSS), n'est décrit que des symptômes digestifs, sans symptômes nerveux.
- Une absence de certains troubles du comportement et nerveux. On ne retrouve pas le malaise, l'inquiétude, la dépression, la vocalisation, le « pousser au mur » et l'incoordination. Il est possible que ces symptômes aient été masqués par d'autres symptômes plus graves comme un décubitus, un coma ou des convulsions.



- Absence de certains troubles circulatoires. On ne retrouve pas de :
  - Veines épisclérales ingurgitées, mais ce symptôme est rare selon l'étude qui la décrit.<sup>24</sup>
  - Tachycardie, cyanose et déshydratation, probablement pour les mêmes raisons que celles citées précédemment.

Nous pouvons ainsi identifier les limites suivantes :

- Absence de suivi. L'absence de suivi empêche d'avoir une liste exhaustive.
- Absence de rigueur. Dans l'urgence, le vétérinaire n'a pas le temps de réaliser un examen minutieux de l'ensemble des animaux pour déceler des symptômes rares.
- Symptômes témoignant un lot. Les symptômes décrits dans les fiches représentent le lot de bovins atteints. Donc il n'y a pas de liste de symptômes par individu.

## Comparaison avec la bibliographie

Si on résume les principaux symptômes obtenus dans nos résultats :

- Troubles du comportement et neuro-musculaires : convulsion, décubitus, tremblements, trémulations musculaires.
- Troubles digestifs : météorisation et hypersalivation.
- Décès.

L'ensemble de ces signes sont retrouvés chez les cas cliniques rapportés par Alden et al.<sup>20</sup>, Fraser<sup>22</sup> et G. L. Caldow et al.<sup>35</sup>. Les autres signes cliniques présentés dans la partie théorique sont plus ou moins présents selon les cas cliniques. On peut noter cependant quelques particularités :

- Température rectale.

Dans de nombreux articles, un bovin empoisonné par l'urée est décrit comme hypotherme, essentiellement dans l'étude expérimentale par Antonelli et al.<sup>24</sup> Seul le site internet MSD Veterinary Manual décrit de l'hyperthermie.<sup>25</sup>

L'article du cas clinique de G. L. Caldow et al mentionne des bovins normothermes.<sup>35</sup> De plus dans nos données, la fiche exclue n°92370 présente une hyperthermie (partie III. Résultats 2.1. Imputabilité).

- Douleurs abdominales.

Contrairement aux données du CAPAE, on retrouve une description de douleur abdominale dans les sources suivantes :

- Le site internet MSD Veterinary Manual qui décrit du bruxisme et des signes de coliques.<sup>25</sup>
- L'article de Alden et Al qui décrit les mêmes signes.<sup>20</sup>

## 2.4.2. PSS

### Comparaison avec les données générales du CAPAE

Concernant les données présentées dans les résultats, les appels possèdent donc majoritairement un score PSS très élevé.

En comparant avec les scores PSS des appels totaux, on remarque que les intoxications chez les bovins au CAPAE sont en général graves. (Figure 22, *test de corrélation = -0,64*) (Figure 23, *test de corrélation = 0,59*).

Le tableau clinique est cohérent avec la répartition du score PSS. Donc l'intoxication à l'urée est une affection grave.

### Comparaison avec la bibliographie

Dans la bibliographie, comme pour la certitude de l'exposition et l'imputabilité, on trouve uniquement des publications dont le PSS est de 3 ou 4 (en intoxication aiguë).

### 2.4.3. Dose ingérée

#### **Comparaison avec les données théoriques**

Le Tableau 10 nous montre que :

- L'effectif est trop faible pour réaliser un test statistique.
- Les doses <0,5g/kg ont des scores PSS de « 4 ».

Donc, on ne peut pas affirmer que la dose toxique est de minimum 0,33g/kg pour les raisons suivantes :

- Approximation de la dose. La dose calculée est souvent une approximation des moyennes entre le nombre d'animaux exposés, atteints et/ou décédés selon le cas et le poids des animaux.
- Fiabilité des informations. La quantité d'urée notée sur la fiche est possiblement erronée.
- Faible effectif. Les faibles effectifs empêchent de montrer une répétabilité et de faire des tests statistiques.

#### **Comparaison avec la bibliographie**

Dans la littérature, les cas conservés pour la discussion ont tous un minimum de 0,5g/kg (quand celle-ci est précisée) de dose ingérée pour observer des symptômes. On ne trouve pas de cas clinique avec une dose ingérée inférieure à 0,5mg/kg contrairement à nos données.

#### 2.4.4. Délai d'apparition des symptômes

##### Discussion des résultats

Le délai d'apparition des signes cliniques (Tableau 11) est difficile à approcher précisément. Les raisons sont présentées dans les points suivants :

- D'une part, le délai est rarement connu. Il est donc très rarement renseigné.
- De plus, s'il est connu, il peut très bien s'agir d'une approximation notamment pour le délai « 1 heure » renseigné.
- Lorsque ce délai est renseigné, les symptômes qui sont décrits dans la fiche du CAPAE concerne très souvent un tableau clinique à un instant « t ». En effet, les appels ne décrivent pas un ordre d'apparition et le nombre de suivis sont très rares. Donc, les symptômes qui sont décrits dans le Tableau 11 à un délai donné peuvent très bien être apparus plus tôt et d'autres symptômes ont pu apparaître plus tard.

##### Comparaison avec la bibliographie

Pour comparer ses données dans la bibliographie, nous avons choisi plusieurs types de sources différentes.

- L'étude expérimentale par Antonelli et al (2004).<sup>24</sup> Dans cette étude, ils ont provoqué une intoxication à l'urée chez des bovins à la dose d'urée à 0,5 g/kg de poids corporel. Ainsi, leurs résultats donnent :
  - Au bout d'1 heure avec ± 30 minutes : apparition des troubles du comportement, nerveux et neuromusculaires. Le premier signe à apparaître est la fasciculation (75% des individus) ou l'apathie (25% des individus).
  - 10 minutes après les troubles du comportement apparaissent les premiers troubles nerveux et cardiaques (exemple : « pousser au mur », mydriase et veines épisclérales ingurgitées).
  - Après la fin des tremblements (aucune donnée de temps n'a été communiquée dans l'étude) : les autres symptômes apparaissent de manière différente en fonction des individus. On retrouve cet ordre d'apparition majoritairement : une hypersalivation et une désorientation, puis une raideur des membres antérieurs puis un décubitus sternal puis latéral, et enfin une dépression mentale et un nystagmus horizontal. Les autres symptômes peuvent être une diarrhée, une déshydratation et un œdème pulmonaire, l'hypothermie et les veines épisclérales ingurgitées apparaissent.

Ainsi, nos données ressemblent fortement aux données de cette expérience.

- La synthèse de BOURLAND (1998).<sup>7</sup> D'après les sources de ce travail, les signes cliniques apparaissent entre 30 minutes et 4 heures, et la mort entre quelques heures à 3-4 jours post-ingestion. En général, ils suivent cet ordre d'apparition : prostration, ataxie, ptyalisme, dyspnée, spasmes musculaires puis convulsion.
  
- Le site internet MSD Veterinary Manual (consulté en 2023).<sup>25</sup> D'après ce site internet de renseignement à destination des vétérinaires, les premiers signes cliniques apparaissent au bout de 20 à 60 minutes et le décès de l'animal 2 heures après ingestion.
  - Les premiers signes cliniques sont les troubles musculaires (tremblements) et digestifs (hypersalivation, atonie ruminale).
  - Ensuite, apparaissent les signes nerveux (incoordination, faiblesse, convulsions) et les troubles du comportement (agitation, hyper-irritabilité, agression).
  - À l'approche de la mort, les animaux deviennent cyanosés, dyspnéiques et anuriques.
  
- Le cas clinique d'un journal vétérinaire écrit par Fraser et al. (1963).<sup>22</sup> Le cas clinique indique l'apparition d'une ataxie au bout de 20 minutes, un décubitus, une tétanie, une hypersalivation et un halètement au bout de 30 minutes, et un décès entre 40 et 90 minutes.

En conclusion, au regard de ces comparaisons que le délai d'apparition des symptômes suit l'ordre décrit dans l'étude expérimentale par Antonelli et al (2004).<sup>24</sup> Cependant, cet ordre d'apparition possède une très forte variation en fonctions des sources et des individus.

## 2.5. Examens complémentaires

### Comparaison avec les données théoriques

Les résultats portant sur les examens en laboratoire ont un effectif trop faible pour pouvoir faire une comparaison avec la partie théorique.

Concernant les différents tableaux lésionnels présentés, on retrouve dans certaines fiches la congestion généralisée, la dégénérescence du foie et du rein, des pétéchies sur le myocarde et les autres muscles, et un dosage d'ammoniac élevé.

Cependant l'absence de lésions dans l'encéphale, la bronchite, l'irritation du rumen, la gastro-entérite catarrhale, l'odeur d'ammoniac et le pH ruminal n'ont pas été recherchés.

Dans la fiche n°119391 (partie III) Résultats 2.5. Examens complémentaires), les pétéchies sont absentes. Cela démontre que cette lésion n'est possiblement pas spécifique d'une intoxication à l'urée.

### Comparaison avec la bibliographie

On retrouve les lésions parmi les études suivantes :

- Alden et al. <sup>20</sup> retrouvent des lésions d'hémorragie ecchymotique dans les muscles squelettiques et dans le jéjunum, des ecchymoses dans l'épaule et dans les régions inguinales ainsi qu'une odeur d'ammoniac. Ainsi, l'irritation provoquerait également des lésions dans le reste du tube digestif.
- G. L. Caldow et al. <sup>35</sup> retrouvent un poumon congestionné, des pétéchies autour de l'épicarde, une congestion du myocarde et du foie, un pH ruminal compris entre 7,4 et 7,9 et un contenu ruminal en ANP compris entre 1827 et 957mg/L.
- R. Cottier et al. <sup>23</sup> retrouvent des lésions de pétéchies et de suffusions dans les estomacs et les intestins, montrant que l'irritation peut se trouver dans les intestins. Comme dans le cas d'Alden et al., ils décrivent une absence de lésion significative dans le foie et les reins ainsi qu'une absence d'odeur d'ammoniac à l'ouverture de la carcasse.

Donc le tableau lésionnel à l'autopsie présente de nombreuses variations et n'est pas pathognomonique d'une intoxication à l'urée.

## 2.6. Traitements conseillés et réalisés

### Comparaison avec les données théoriques

Il est très rare qu'un vétérinaire ait réalisé des actes avant l'appel au CAPAE. Ce constat est cohérent avec nos résultats de la partie III. Résultats 2.1. Motif d'appel. En effet, la majorité des appelants demandaient la conduite à tenir.

Concernant le traitement spécifique, l'ensemble des fiches proposant un traitement conseillent une administration de vinaigre avec une posologie plus ou moins semblable à celle proposé dans la partie théorique.

Le traitement pour lutter contre la météorisation n'a jamais été proposé, probablement parce que le vétérinaire connaît déjà la démarche à suivre face à ce genre de symptôme.

Seulement 4 appels proposent une ruminotomie. Ce faible nombre s'explique sûrement par :

- L'aspect coûteux de l'acte pour l'éleveur.
- Mesure irréalisable lorsque plusieurs animaux sont touchés. En effet, aucun vétérinaire n'a réalisé de ruminotomie dans les fiches où nous disposons d'un suivi.

### Comparaison avec la bibliographie

Dans les cas cliniques de la bibliographie, le traitement qui a été effectué est exactement le même pour le traitement spécifique et éliminatoire. Pour les traitements symptomatiques, on retrouve également ce qui a été précédemment cité, avec en plus l'administration d'atropine.

L'efficacité du traitement dans ces cas cliniques sera citée dans la partie suivante (2.7 Évolution des cas).



## 2.7. Évolution des cas

### Discussion des résultats

Dans les résultats de la [Figure 46](#), on note que 90% des suivis témoignent d'au minimum un décès malgré les traitements conseillés par le répondeur du CAPAE. On peut l'expliquer ainsi :

- L'ensemble des cas qui ont reçu un traitement spécifique, n'ont pas reçu la même posologie. De plus, la posologie appliquée est souvent beaucoup trop faible.
- Certaines sources précisent qu'il faut une administration la plus précoce possible de vinaigre pour obtenir un rétablissement.
- Il est possible que la non-réalisation systématique des traitements symptomatiques ait joué sur le taux de rétablissement (corticoïdes, perfusions...).
- Aucun vétérinaire n'a réalisé de traitements éliminatoires. Ce qui empêche par ailleurs de juger l'efficacité de la ruminotomie.

Ainsi, la variation du taux de rétablissement dépend probablement de la posologie de l'administration de vinaigre et de la rapidité de la mise en place.

Notre cas qui s'est rétabli sans l'utilisation de traitements peut s'expliquer ainsi (*Fiche n°1220204 dans la partie [III. Résultats 2.4.2. PSS](#)*) :

- Tout d'abord, il possède un score PSS de « 1 » tandis que les autres ont un score de « 4 ».
- Il s'agit probablement d'une intoxication subaiguë.

## Comparaison avec la bibliographie

Dans la bibliographie, les traitements symptomatiques suivants ont pu être discutés :

- Perfusion de bicarbonate de calcium. Dans l'article de revue de Fraser et al. <sup>22</sup>, ils en ont administré sur des bovins intoxiqués par de l'urée via une pâture polluée (le diagnostic n'était pas posé à ce moment-là). Ils ont observé une légère amélioration de l'état général, mais pas une guérison. Tandis que l'article de G. L. Caldow et al. <sup>35</sup> mentionne une non amélioration.
  
- Charbon bactérien. Dans l'article de G. L. Caldow et al. <sup>35</sup>, ils mentionnent une non amélioration malgré l'administration de charbon.
  
- Atropine. L'article de journal écrit par R. Cottier et Ci. <sup>23</sup> décrit une utilisation d'atropine sur des bovins intoxiqués. Une amélioration de l'état général n'a pas été constatée.

### **3. Limites de notre étude rétrospective**

L'étude rétrospective des résultats permet d'identifier plusieurs biais.

#### **3.1. Biais par l'éleveur**

L'éleveur est le premier maillon de la chaîne de l'information au sein du CAPAE. En effet, le vétérinaire se renseigne auprès de celui-ci afin de connaître les données épidémiologiques comme le contexte de l'exposition, la certitude de l'exposition, la dose ingérée, l'ordre d'apparition des symptômes.

#### **3.2. Biais par le vétérinaire**

Ensuite, le vétérinaire est le second maillon de la chaîne de l'information. Il est possible que le vétérinaire ne soit pas exhaustif dans son tableau clinique face à l'urgence de la situation et omette des éléments qui auraient été importants pour la réalisation de cette étude. Enfin, il est possible que le vétérinaire n'ait pas encore réalisé d'examen complémentaires.

Par exemple dans la fiche 128071 (III. Résultats 2.6.2. Traitement proposé par le CAPAE), le vétérinaire n'était pas sur les lieux au moment de l'appel et il n'y a pas eu de suivi.

#### **3.3. Biais par le répondeur**

Le répondeur du CAPAE est le dernier maillon de la chaîne de l'information. Celui-ci peut influencer les résultats sur les points suivants :

- Le remplissage des fiches. Parfois, le répondeur n'a pas les informations suffisantes pour remplir correctement la fiche.
- Limite des connaissances du répondeur. Lorsque le répondeur est un étudiant en garde, il est possible que celui-ci ne renseigne pas l'intégralité des traitements symptomatiques par exemple.
- Le support informatique. La fiche informatique ne permet pas de synthétiser facilement les informations. Ainsi, certaines données peuvent être perdues comme le délai et l'ordre d'apparition des symptômes. Durant la période 2001 à 2005, une erreur administrative au moment du passage de la version papier à la version numérique a causé une perte majeure d'informations.

- L'accès aux documents. L'accès aux documents est dépendant de la personne en garde, parfois l'information se trouve dans un livre inaccessible à un étudiant en garde par exemple.
- Absence de suivi. Les répondeurs du CAPAE ne rappellent les appelants que très rarement.

Ainsi, il en résulte des fiches incomplètes qui ont une influence directe sur les possibilités d'exploitation de nos résultats.

### **3.4. Biais des tests statistiques**

La majorité des tests statistiques sont des tests de corrélation. Bien qu'ils permettent de montrer un lien de corrélation entre deux éléments, ils ne signifient cependant pas un lien de causalité.

Enfin, le faible effectif obligeait l'utilisation d'un test de Fisher à la place d'un test de khi-2.

### **3.5. Biais d'effectif sur la quantité d'information**

Le très faible nombre d'appels impliquant l'urée chez les bovins, ainsi qu'un certain nombre de fiches incomplètes ne permettent pas de discuter des aspects manquants et de confirmer les potentielles hypothèses.

### **3.6. Biais d'échantillonnage**

Comme nous l'avons vu dans la partie répartition géographique, il existe un biais d'échantillonnage. On ne peut donc significativement pas démontrer une tendance sur l'ensemble du territoire français, et encore moins dans les autres pays.

### **3.7. Biais sur la médecine individuelle**

L'ensemble des tableaux cliniques décrits concernent plusieurs animaux atteints. Ainsi, on ne retrouve pas une description par individu. Donc le nombre de signes cliniques est sous-estimé et certains signes cliniques ont pu passer inaperçus.

## CONCLUSION

L'urée est une substance qui se rencontre naturellement dans le métabolisme des bovins. Sa synthèse permet d'apporter une source d'azote à la ration des ruminants et aux champs de culture. Elle contribue à répondre aux besoins supplémentaires causés par la croissance démographique. Cependant, cet usage a engendré des problèmes environnementaux et sociaux, notamment des intoxications sévères chez les bovins.

L'étude épidémiologique des données du CAPAE-OUEST, montre sur 45 appels, que :

- L'intoxication à l'urée chez les bovins est une affection peu courante.
- L'origine de nos appels est concentrée vers la région grand-ouest de la France.
- Les bovins adultes femelles issues d'élevages laitiers sont les individus les plus atteints.
- La principale source d'intoxication est l'accès accidentel à un sac d'urée alimentaire.

L'étude clinique des données du CAPAE-OUEST, montre sur 41 appels, que :

- Les bovins présentent en premier lieu une atteinte du système nerveux (convulsion, décubitus, tremblements, trémulations musculaires).
- Les ruminants peuvent présenter secondairement une atteinte du système digestif (météorisation, hypersalivation) et/ou une atteinte du système respiratoire.
- L'intoxication à l'urée chez les bovins est une affection grave. En effet, les bovins décèdent généralement suite à l'intoxication.
- Lorsqu'un traitement est effectué, celui-ci est toujours composé de solutions acétiques *per os*.
- Le traitement spécifique ne permet pas toujours le rétablissement, car il est souvent mis en œuvre tardivement.

Pour limiter les risques d'intoxication à l'urée, nous recommandons aux éleveurs de ranger les sacs contenant de l'urée dans des locaux auxquels les bovins n'ont pas accès. De plus, nous recommandons une vigilance particulière sur la dose d'urée employée et le mélange homogène de la ration.

De plus, nous encourageons les vétérinaires à déclarer leurs cas d'intoxication à l'urée au CAPAE-Ouest, en indiquant des renseignements complets sur les données épidémiologiques, cliniques et sur le suivi du cas clinique jusqu'à sa résolution.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Consulté en juillet 2022. *PubChem Compound Summary for CID 1176, Urea*. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Urea>.
2. Tillon JP [Thèse d'état de doctorat]. 1970. *Maïs-fourrage et urée dans la production du taurillon de boucherie en Bretagne*. École nationale vétérinaire d'Alfort.
3. William-J M, Stephen-K B. 2005. *Biochimie Médicale Physiopathologie et Diagnostic*. ISBN-13 : 978-2842996741.
4. Michael H. Briggs (éditeur). 1967. *Urea as a Protein Supplement*. DOI : 10.1016/C2013-0-02030-0.
5. Getahun D, Alemneh T, Akebergn D, Getabalew M, Zewdie D. 2019. *Urea Metabolism and Recycling in Ruminants*. DOI : 10.26717/BJSTR.2019.20.003401.
6. EPA (éditeur) [Internet]. 2011. *Toxicological review of urea*. Disponible sur : <https://iris.epa.gov/static/pdfs/1022tr.pdf>. Consulté en septembre 2022.
7. Bourland R [Thèse d'état de doctorat]. 1998. *Pathologie de l'excès azoté chez la vache laitière*. École nationale vétérinaire de Toulouse.
8. Patra AK, Aschenbach JR. 2018. *Ureases in the gastrointestinal tracts of ruminant and monogastric animals and their implication in urea-N/ammonia metabolism: A review*. DOI : 10.1016/j.jare.2018.02.005.
9. Doulou V, Bueno L [Journal]. 1979. *Physiopathologie de l'intoxication par excès d'urée dans l'alimentation chez les ruminants. Essais de prévention par l'acide orotique*. ISSN : 0150-0112.
10. INRA. 2018. *Alimentation des ruminants*. EAN13 : 9782759228683.
11. Hailemariam S, Zhao S, He Y, Wang J. 2021. *Urea transport and hydrolysis in the rumen: A review*. DOI: 10.1016/j.aninu.2021.07.002.
12. Department of industry, tourism and trade [Internet]. 2021. *Urea poisoning in cattle*. Disponible sur : [https://industry.nt.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/233058/796.pdf](https://industry.nt.gov.au/__data/assets/pdf_file/0003/233058/796.pdf). Consulté en septembre 2022.
13. Kertz AF. 2010. *Review: Urea Feeding to Dairy Cattle: A Historical Perspective and Review*. DOI : 10.15232/S1080-7446(15)30593-3.
14. Salami SA, Moran CA, Warren HE, Taylor-Pickard J. 2021. *Meta-analysis and sustainability of feeding slow-release urea in dairy production*. DOI : 10.1371/journal.pone.0246922.
15. Witte CP. 2011. *Urea metabolism in plants*. DOI: 10.1016/j.plantsci.2010.11.010.
16. FAO (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture) [Internet]. 2003. *Les engrais et leurs applications*. Disponible sur : <https://fr.scribd.com/document/464026866/2003-IFA-FAO-engraisutilisation-pdf#>. Consulté en mars 2023.

17. Azeem B, KuShaari K, Man ZB, Basit A, Thanh TH. 2014. *Review on materials & methods to produce controlled release coated urea fertilizer*. DOI : 10.1016/j.jconrel.2014.02.020.
18. Lisan B [Internet]. 2015. *Les transformations de l'azote dans le sol*. Disponible sur : [https://www.doc-developpement-durable.org/file/Culture/Fertilisation-des-Terres-et-des-Sols/Chimie-des\\_sols/33557\\_cycleAzoteDansSol.pdf](https://www.doc-developpement-durable.org/file/Culture/Fertilisation-des-Terres-et-des-Sols/Chimie-des_sols/33557_cycleAzoteDansSol.pdf). Consulté en avril 2023.
19. Villar D, Schwartz KJ, Carson TL, Kinker JA, Barker J. 2003. *Acute poisoning of cattle by fertilizer-contaminated water*. PMID: 12678295.
20. Alden CL, Fosnaugh CJ, Fox P [Journal]. 1976. *Catastrophic cattle loss from urea poisoning*. *Bovine Practitioner*. ISSN : 05241685.
21. Mawhinney I, Williamson S, Jahnsdorf C [Conférence]. 2009. *Fatal urea poisoning in a group of cattle by contamination of their drinking water*. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/306380030\\_Fatal\\_Urea\\_poisoning\\_in\\_a\\_group\\_of\\_cattle\\_by\\_contamination\\_of\\_their\\_drinking\\_water](https://www.researchgate.net/publication/306380030_Fatal_Urea_poisoning_in_a_group_of_cattle_by_contamination_of_their_drinking_water).
22. Fraser CM. 1963. *Urea Poisoning in Cows at Pasture*. PMID: PMC1695217.
23. Cottier R., Debrot S. [Journal]. 1971. *Intoxication par l'urée et inspection des viandes*. Schweizer Archiv für Tierheilkunde.
24. Antonelli AC, Mori CS, Soares PC, Kitamura SS, Ortolani EL. 2004. *Experimental ammonia poisoning in cattle fed extruded or prilled urea: clinical findings*. DOI: 10.1590/S1413-95962004000100010.
25. Thompson L. J. [Internet]. Consulté en septembre 2022. *Nonprotein Nitrogen Poisoning in Animals*. Disponible sur : <https://www.msdtvetmanual.com/toxicology/nonprotein-nitrogen-poisoning/nonprotein-nitrogen-poisoning-in-animals>.
26. Campagnolo E. R., Kasten S. 2002. *Accidental Ammonia Exposure to County Fair Show Livestock Due to Contaminated Drinking Water*. PMID: 12361112.
27. Intraraksa R, Klainin P, Ogura Y [Conférence]. 1996. *Experimental urea poisoning in cattle*. Disponible sur : <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=TH2000000840>.
28. Kitamura SS, Antonelli AC, Maruta CA, et al. 2003. *A model for ammonia poisoning in cattle*. *Vet Hum Toxicol*. PMID: 14513900
29. Garry F. 2008. *Chapter 16 - Miscellaneous Toxicities and Deficiencies*. DOI :10.1016/B978-141603137-6.50019-3.
30. Niles GA. 2017. *Toxicoses of the Ruminant Nervous System*. DOI : 10.1016/j.cvfa.2016.09.009.
31. Kasari TR. 1999. *Metabolic Acidosis In Calves*. DOI: 10.1016/S0749-0720(15)30159-6
32. Petit S. 2004. *Guide Thérapeutique Vétérinaire : Animaux de Rente 2e Édition*. ISBN-13 : 978-2863262092.
33. Ortolani E. L., Mori C. S.. 2000. *Ammonia Toxicity From Urea in a Brazilian Dairy Goat Flock*. PMID: 10750172.
34. Edjtehadi M., Szabuniewicz M., Emmanuel B. 1978. *Acute urea toxicity in sheep*. PMID: 647459.

35. Caldow G. L., Wain E. B. [Journal]. 1991. *Intoxication par l'urée chez des vaches allaitantes*. Veterinary Record p489-491.
36. data.gouv.fr [Internet]. Consulté en décembre 2022. *La carte interactive des types d'élevages et des régions agricoles en France*. Disponible sur : <https://www.data.gouv.fr/fr/reuses/la-carte-interactive-des-types-delevages-et-des-regions-agricoles-en-france/>.



## **ANNEXE 1 : LISTE DES SYMPTÔMES PAR CATÉGORIES DE LA FIGURE 20 ET DE LA FIGURE 21**

On retrouve dans la Figure 20 et dans la Figure 21 les différentes catégories de symptômes suivants :

- L'absence de symptôme, c'est-à-dire le nombre d'appels où les animaux exposés ne présentent aucun symptôme au moment de l'appel.
- Les demandes de renseignement, c'est-à-dire le nombre d'appels où il s'agit d'une simple requête d'information. Généralement, aucun animal n'est exposé.
- Les cas avec décès, c'est-à-dire le nombre d'appels où au moins un animal exposé est décédé.
- Les symptômes généraux, comprenant les animaux avec un abattement, un amaigrissement et/ou de la douleur.
- Le système circulatoire, comprenant les animaux présentant une anémie, un arrêt cardiaque, une arythmie, une bradycardie, une congestion des muqueuses, une CIVD, une cyanose, une déshydratation, un état de choc, une hémorragie, une hypertension, une hyperthermie, une hypotension, une hypothermie, un ictère, un œdème, une sudation ou une tachycardie.
- Le système digestif, comprenant les animaux présentant une anorexie, un arrêt du transit (ou de la rumination), une ascite (ou tout autre épanchement), de la colique, une constipation, des troubles de déglutition, une diarrhée, une dilatation de l'abdomen (ou météorisation), une dysorexie, une flatulence, une halitose, une hypersalivation, une incontinence fécale, une insuffisance hépatique, un méléna, une régurgitation, une stomatite, des ulcères buccaux et/ou des vomissements.
- Le système locomoteur, comprenant les animaux présentant une arthrite, une boiterie, une démarche ébrieuse, de la fourbure et/ou des troubles de la démarche.

- Le système nerveux, comprenant les animaux présentant une ataxie, un balancement de la tête, une conscience altérée, des contractions musculaires, des crises épileptiformes, des crises tétaniformes, un décubitus, un état comateux, un état d'inconscience, un état semi-comateux, un état de somnolence, des hallucinations, une hyperesthésie, une hypertonie, des mouvements de pédalage, des myoclonies, un opisthotonos, une paralysie, une parésie, un « pousser au mur », une raideur musculaire, des trémulations musculaires, des syncopes, « tourner en rond », des tremblements.
- Le système oculaire, comprenant les animaux présentant une amaurose, une blépharite, une blépharospasme, une cataracte, une cécité, une conjonctivite, une kérato-conjonctivite sèche, un larmolement, une mydriase, un myosis, un nystagmus, un ulcère et/ou une uvéite.
- Le système reproducteur, comprenant les animaux présentant un avortement, une agalaxie, une diminution de la production laitière, une hypermétrie, une mammite, une perturbation de la croissance, et/ou des problèmes de fertilité ou de fécondité.
- Le système respiratoire, comprenant les animaux présentant un arrêt respiratoire, une bradypnée, des bruits respiratoires, une détresse respiratoire, une dyspnée, une épitaxie, un éternuement, un jetage, une polypnée, une tachypnée et/ou de la toux.
- Le système tégumentaire, comprenant les animaux présentant un abcès, une alopécie, une brûlure, des croûtes, une dépilation, une dermatite, une desquamation, un érythème, un hématome, une papule, des pétéchies cutanées, une photosensibilisation, des plaies et/ou un prurit.
- Le système urinaire, comprenant les animaux présentant une anurie, une cystite, une dysurie, une incontinence urinaire, une insuffisance rénale, une modification de l'urine, une oligurie, une pollakiurie et/ou une polyurie-polydipsie.
- Des troubles du comportement, comprenant les animaux présentant une agitation, une agressivité, une anxiété, un léchage excessif, un mâchonnement, une modification non précisée et/ou des vocalisations.

- Des troubles métaboliques, comprenant les animaux présentant des acides biliaires augmentés, une acidose, une alcalose, des ASAT/ALAT augmentées, une bilirubinémie augmentée, une bilirubinurie augmentée, des CPK augmentées, une créatinine augmentée, des GGT augmentées, une glucosurie, une hématurie, une hémoglobinurie, une hyperglycémie, une hyperkaliémie, une hypernatrémie, une hyperphosphorémie, une hyperprotéinémie, une hypocalcémie, une hypochlorémie, une hypoglycémie, une hypokaliémie, une hyponatrémie, une hypophosphorémie, une hypoprotéinémie, une leucocytose, une leucopénie, une neutropénie, une neutrophilie, des PAL augmentées, une protéinurie, une thrombocytopénie, des troubles de la coagulation et/ou une urémie augmentée.

**ANNEXE 2 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DES APPELS IMPLIQUANT L'URÉE CHEZ LES AUTRES ESPÈCES**

		Chat	Chien	Porc	Autres
<b>IMPUTA- BILITÉ</b>	Cas probables	0	0	0	0
	Cas non probables	3	20	2	4
<b>CAUSE</b>	Produit d'entretien (ex : AD BLUE®)	1	9	0	0
	Autre cause	1 Poche de froid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Pommade</li> <li>• 3 Engrais</li> <li>• 1 Antifongique</li> <li>• 1 Désherbant</li> </ul>	2 Aliment	1 Engrais (tortue)
	NP	1	5	2	3
<b>SYMPTÔMES</b>	Muqueuses pâles	1	1	0	0
	Symptômes généraux	1	3	0	0
	Système digestif	1	8	0	1 (chinchilla)
	Système respiratoire	0	1	0	0
	Système urinaire	0	2	0	0
	Troubles nerveux	0	3	0	0
	Coma	0	1	0	1 (chinchilla)
	Mort	0	1	1	
	Aucun	1	8	0	1 (tortue)
	NP	1	0	3	2

### **ANNEXE 3 : MÉTHODOLOGIE POUR LA RÉALISATION DE LA FIGURE 42 ET DU TABLEAU 9.**

*Exemple :*

- *Fiche n°85547, Exposition possible, Dose inconnue, Imputabilité = 73, PSS = 4.* Les vaches d'un éleveur ont été retrouvées en divagation près d'un bâtiment et ont été exposées à de l'urée. Le détail de cette circonstance d'intoxication n'a pas été décrit. En moins d'une heure, le tableau clinique suivant est observé : décubitus, opisthotonos, météorisme, trémulations musculaires, dyspnée, œdème pulmonaire et décès d'une vache.

Dans la Figure 42, cette fiche est comptée 1 fois dans « Cas avec décès », 1 fois dans « Système circulatoire », 1 fois « système digestif », 3 fois dans « Système nerveux » et 1 fois dans « Système respiratoire ».

Dans le Tableau 9, cette fiche est comptée 1 fois dans chaque ligne des symptômes correspondant au tableau clinique dans la colonne « nombre d'appels ». Dans la colonne, « proportion d'appels », la fiche est comptée qu'une seule fois dans « Cas avec décès », « Système circulatoire », « Système digestif », « Système nerveux » et « Système respiratoire ».

## **ANNEXE 4 : MÉTHODOLOGIE POUR LA RÉALISATION DU TABLEAU 11.**

Dans le Tableau 11, on y retrouve les données suivantes :

- Le délai minimum en colonne, c'est-à-dire le délai d'apparition des symptômes entre le moment où les bovins ont été exposés à l'urée et le moment où les premiers symptômes ont été observés.
- Les catégories de symptômes en ligne, c'est-à-dire les différents systèmes atteints. On y retrouve :
  - Les différents symptômes du système ainsi que le nombre de cas correspondant aux délais en question.
  - La ligne « TOTAL » récapitulant le nombre de symptômes différents au sein du système dans le délai correspondant.
  - La ligne « PROPORTION » informant sur le nombre de cas ayant au minimum un syndrome dans le système et le délai correspondant.

*Exemple :*

- *Fiche n°56437, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 85, PSS = 3.*  
Un bovin a ingéré il y a une heure une dose inconnue d'urée. Il présente des tremblements et se trouve en décubitus.  
Ainsi, la fiche apparaît dans la colonne « 1h » et les lignes « tremblement » et « décubitus ».
- *Fiche n°33257, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 92, PSS = 4.*  
25 bovins ont eu accès à un sac d'urée durant la nuit. 17 vaches sont décédées à l'aube et les autres présentent une prostration, une arumination et des convulsions. L'appel a eu lieu le lendemain matin.  
Ainsi, la fiche apparaît dans la colonne « 3-12h » et les lignes « faiblesse », « arumination » et « convulsion ».

## **ANNEXE 5 : EXEMPLES DE FICHES.**

- *Fiche n°21821, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 88, PSS = 4.*

Il y a 45 minutes, 7 bovins ont eu accès à un sac d'engrais contenant de l'azote. Le vétérinaire comptabilise 4 décédés, des convulsions et de l'hypersalivation. Il souhaite connaître la démarche à suivre. Le répondeur du CAPAE lui a donné le traitement spécifique au vinaigre, et lui a conseillé d'évaluer l'état d'acidocétose ainsi que d'administrer des perfusions et de la xylazine.

- *Fiche n°36331, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 88, PSS = 4.*

L'éleveur a pour habitude de donner un mélange d'urée et de luzerne dans la ration de ses bovins depuis 8-10 jours. La veille de l'appel, l'éleveur a oublié de donner la ration de luzerne. Une vache est retrouvée morte et deux vaches sont en décubitus avec des trémulations musculaires le lendemain. Le vétérinaire a appelé le CAPAE afin de connaître la conduite à tenir. Le répondeur lui a conseillé le traitement spécifique au vinaigre et des perfusions en traitement symptomatique. Lors du rappel par le vétérinaire, le traitement a bien été effectué et les deux bovins ont survécu (aucune date de rappel n'est mentionnée).

- *Fiche n°56137, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 82, PSS = 4.*

Un nombre de bovins indéterminé a mangé une semence traitée avec de l'engrais contenant de l'urée il y a 30 minutes. Il n'y a pas encore de symptôme et le vétérinaire souhaite connaître la démarche à suivre. Le répondeur lui répond le traitement spécifique au vinaigre et divers traitements symptomatiques comme du charbon. Le lendemain, le vétérinaire annonce que 10 bovins sont décédés, avec une observation d'hypersalivation et de décubitus. On ne sait pas s'il a réalisé un traitement.

Il n'y a pas d'autres éléments épidémiologiques pour cette fiche.

- *Fiche n°61171, Exposition certaine, Dose = 0,33g/kg, Imputabilité = 88, PSS = 4.*

Une heure avant l'appel, 70 bovins normands ont été exposés à 25kg d'urée à 80%. 30 minutes plus tard, 3 sont en décubitus, convulsions, et présentent une tétanie. La posologie du traitement spécifique au vinaigre a été donnée par le répondeur. 5 jours plus tard, le vétérinaire appelle en donnant les nouvelles suivantes :

Après avoir raccroché, il a donné de la xylazine, des corticoïdes, une perfusion de calcium et de magnésium et deux fois 3L de vinaigre (concentration non renseignée) à une heure d'intervalle aux 3 bovins. Un bovin sur les 3 est décédé au moment de l'administration de la première tournée de vinaigre, et un second à la deuxième tournée. Le troisième s'en est sorti.

- *Fiche n°61419, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 78, PSS = 4.*

Au total, 8 génisses ont été exposées à de l'urée et 4 d'entre elles ont présenté des symptômes une heure après (convulsions, hypersalivation, décubitus, coma) dont un bovin qui est décédé. Le répondeur du CAPAE a conseillé le traitement spécifique au vinaigre, une ruminotomie et des traitements symptomatiques (non mentionnés). On ne sait pas si la ruminotomie a été effectuée, car il n'y a pas eu de rappel.

- *Fiche n°61911, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 98, PSS = 4.*

Le vétérinaire appelle le CAPAE afin de déclarer son intervention dans un élevage laitier où 7 bovins sont décédés sur les 9 atteints. Les 9 bovins s'étaient partagé un sac de 15kg d'urée à 70%, les signes (ataxie, convulsions tono-cloniques, œdème pulmonaire) sont apparus en 5-10 minutes. Le vétérinaire est arrivé 30 minutes plus tard et a administré 4L de vinaigre (concentration non précisée) par vache avec une perfusion de gluconate de calcium et de magnésium ainsi que du DREXADRESON® NDV (dexaméthasone).

- *Fiche n°64212, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 89, PSS = 3.* Sur 7 bovins exposés, les 7 ont présenté brutalement en 20 minutes après la traite un décubitus, une hyperesthésie, une hypersalivation, un nystagmus et une raideur musculaire. Plus tard, un sac d'urée est retrouvé vide. Le répondeur du CAPAE a donné le traitement symptomatique au vinaigre. Le lendemain, le vétérinaire a été rappelé et il a réussi à en sauver 4. La posologie qu'il a utilisée n'a pas été précisée.

Les autres données épidémiologiques ne sont pas renseignées sur cette fiche.

- *Fiche n°112929, Exposition possible, Dose inconnue, Imputabilité = 64, PSS = 4.*

La vétérinaire a été appelée pour une vache qui a commencé à présenter brutalement des trémulations musculaires, un décubitus et une impossibilité à se relever. A l'examen clinique, la vétérinaire note une dyspnée et un état semi-comateux. Elle a appelé le CAPAE dans l'espoir de confirmer son diagnostic différentiel incluant l'intoxication à l'urée (aucune donnée épidémiologique supplémentaire n'est communiquée dans la fiche). Seul le traitement spécifique au vinaigre a été communiqué. Plus tard dans la journée, elle a rappelé pour annoncer le décès de l'animal malgré le traitement.



- *Fiche n°128071, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 82, PSS = 4.*

Des génisses se sont échappées en renversant une barrière, et l'éleveur a retrouvé un sac d'urée éventré. Sans connaître le délai d'apparition des symptômes, une génisse est décédée et une autre présente des convulsions. L'éleveur a alors appelé son vétérinaire, qui a appelé le CAPAE. Le répondeur a donné comme recommandation deux administrations de 3-4L de vinaigre à 5% à une heure d'intervalle et une potentielle injection de xylazine sur les vaches avec un syndrome nerveux.

- *Fiche n°151317, Exposition certaine, Dose inconnue, Imputabilité = 95, PSS = 3.*

Les seuls éléments épidémiologiques renseignés sont les suivants : 8 génisses de 350kg ont cassé le cornadis et ont mangé un sac d'urée dans la nuit. L'appel a eu lieu à 9h30, et le vétérinaire souhaite connaître la conduite à tenir. Le traitement spécifique au vinaigre et quelques traitements symptomatiques (charbon, perfusion de bicarbonate, xylazine) ont été donnés. 8 jours plus tard, le vétérinaire a rappelé le CAPAE pour donner des nouvelles : le vétérinaire a donné du vinaigre aux 8 exposés (sans préciser la posologie). Sur les deux bovins atteints (décubitus, hypersalivation, apathie), un seul s'en est sorti.

**Arnaud BOUCARD**

**INTOXICATION PAR L'URÉE CHEZ LES BOVINS : ANALYSE DE LA BASE DE DONNÉES DU CAPAE-OUEST**

**UREA POISONING IN CATTLES - CAPAE-OUEST DATA BASE ANALYSIS**

**Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 25/05/2023**

**RÉSUMÉ**

L'urée est un composé utilisée dans l'alimentation des ruminants et comme fertilisant. En effet, les ruminants peuvent convertir l'urée en protéines assimilables. Cependant, ces usages peuvent être l'origine d'intoxications lorsque la dose n'est pas respectée ou lorsque l'environnement des bovins comporte une concentration en urée trop élevée.

Dans une première partie, l'urée sera présentée à travers des données théoriques. Dans une seconde partie, une étude rétrospective s'appuyant 45 appels reçus au CAPAE-OUEST sera présentée sur le plan épidémiologique et clinique. L'épidémiologie montre que l'intoxication à l'urée chez les bovins est une affection rare et qui touche principalement les bovins adultes femelles issues d'élevages laitiers via une exposition accidentelle à un sac d'urée.

Le tableau clinique montre que les signes nerveux sont systématiques et apparaissent en premier, suivis parfois de signes digestifs et/ou respiratoires. En général, les bovins décèdent de leur intoxication ce qui en fait une affection grave. Le traitement spécifique par administration de vinaigre est toujours réalisé lorsqu'il est communiqué, mais il est rarement efficace à 100% de par leur prise en charge tardive et le non-respect des posologies.

**MOTS CLÉS**

- Bovin
- Intoxication
- Urée
- Base de données
- Toxicologie
- CAPAE-OUEST
- Engrais
- Ammoniac

**DATE DE SOUTENANCE : 25/05/2023**