

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

Année 2003

**LES INTOXICATIONS DES ANIMAUX DE
COMPAGNIE PAR LES MEDICAMENTS A USAGE
HUMAIN**

*CAS RELEVES AU CENTRE ANTIPOISON ANIMALIER D'ALFORT
ET RESULTATS D'ENQUETE AUPRES DE VETERINAIRES PRATICIENS*

THESE

pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement
devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

par

Sonia, Marie, Maryse CLEMENT - GUERCIA
née le 28 septembre 1974 à Boulogne sur mer (Pas-de-Calais)

JURY

Président : M.
Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres
Directeur : Mme B. ENRIQUEZ
Professeur à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
Assesseur : M. A.L PARODI
Professeur à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	p.9
PARTIE I : LES INTOXICATIONS DES ANIMAUX DE COMPAGNIE PAR LES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN : DONNEES DE TERRAIN	p.11
<u>I METHODE DE RECUEIL DES CAS D'INTOXICATIONS</u>	p.11
<u>II IMPORTANCE DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN DANS LES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES</u>	p.11
<u>III ESPECES CONCERNEES</u>	p.12
<u>IV CIRCONSTANCES DES INTOXICATIONS</u>	p.13
<u>V PRINCIPES ACTIFS INCRIMINES ET FREQUENCE D'INTOXICATION</u>	p.13
<u>VI RESPONSABILITE DU VETERINAIRE LORS DE PRESCRIPTION DE SPECIALITE A USAGE HUMAIN</u>	p.17
PARTIE II : ETUDE PHARMACO-TOXICOLOGIQUE DES MEDICAMENTS LES PLUS FREQUEMMENT INCRIMINES	p.19
<u>I. LES MEDICAMENTS ACTIFS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL</u>	p.19
A Les benzodiazépines	p.19
1 Structure.....	p.20
2 Propriétés physico-chimiques.....	p.21
2.1 Propriétés physiques.....	p.21
2.2 Propriétés chimiques.....	p.21
3 Pharmacocinétique.....	p.22
3.1 Absorption.....	p.22
3.2 Distribution.....	p.22
3.3 Biotransformations.....	p.23
3.4 Elimination.....	p.24
3.5 Facteurs modifiant la pharmacocinétique.....	p.25
4 Pharmacodynamie.....	p.26
4.1 Mécanisme d'action.....	p.26
4.2 Propriétés pharmacologiques.....	p.27
5 Indications et posologies chez l'Homme et chez l'Animal.....	p.28
5.1 Chez l'Animal.....	p.28
5.2 Chez l'Homme.....	p.29

6 Etude toxicologique.....	p.31
6.1 Circonstances de l'intoxication.....	p.31
6.2 Principes actifs concernés, dose ingérée et dose toxique.....	p.31
6.3 Symptômes chez les carnivores domestiques.....	p.32
6.3.1 Cas de l'ingestion accidentelle (intoxication aiguë)	
6.3.2 Intoxication suite à un traitement	
B Les antidépresseurs.....	p.35
1 Présentation et classification des antidépresseurs.....	p.35
2 Etude pharmacologique des antidépresseurs.....	p.36
2.1 Les antidépresseurs tricycliques.....	p.36
2.1.1 Structure et propriétés	
2.1.2 Pharmacocinétique	
2.1.2.1 Absorption	
2.1.2.2 Distribution	
2.1.2.3 Biotransformations	
2.1.2.4 Elimination	
2.2 Les I.M.A.O.....	p.39
2.2.1 Structure et propriétés	
2.2.2 Pharmacocinétique	
2.2.2.1 Absorption	
2.2.2.2 Distribution	
2.2.2.3 Biotransformations	
2.2.2.4 Elimination	
2.3 Les non tricycliques, non I.M.A.O.....	p.41
2.3.1 Structure	
2.3.2 Pharmacocinétique	
2.3.2.1 Absorption	
2.3.2.2 Distribution	
2.3.2.3 Biotransformations	
2.3.2.4 Elimination	
3 Pharmacodynamie.....	p.43
3.1 Mécanisme d'action général des antidépresseurs.....	p.43
3.1.1 Augmentation de la libération de la sérotonine	
3.1.2 Inhibition de la recapture des monoamines	
3.1.3 Inhibition du catabolisme enzymatique des monoamines (I.M.A.O)	
3.2 Particularités selon la famille.....	p.44
3.3 Propriétés pharmacologiques.....	p.46
4 Indications et posologie.....	p.48
4.1 Chez l'Homme.....	p.48
4.2 Chez l'Animal.....	p.49
5 Etude toxicologique.....	p.51
5.1 Circonstances de l'intoxication.....	p.51
5.2 Principes actifs concernés, dose ingérée et dose toxique.....	p.51
5.3 Symptômes et pathogénie de l'intoxication.....	p.52
5.3.1 Les antidépresseurs tricycliques	
5.3.2 Les I.M.A.O	
5.3.3 Les non tricycliques, non I.M.A.O	

2.3 Diclofénac.....	p.71
2.3.1 Structure et propriétés	
2.3.2 Pharmacocinétique	
2.3.2.1 Absorption	
2.3.2.2 Distribution	
2.3.2.3 Biotransformations	
2.3.2.4 Elimination	
2.4 Piroxicam.....	p.73
2.4.1 Structure et propriétés	
2.4.2 Pharmacocinétique	
2.4.2.1 Absorption	
2.4.2.2 Distribution	
2.4.2.3 Biotransformations	
2.4.2.4 Elimination	
3 Pharmacodynamie.....	p.75
3.1 Mécanisme d'action.....	p.75
3.1.1 Rappel sur l'inflammation	
3.1.1.1 Libération de l'acide arachidonique	
3.1.1.2 La voie de la cyclo-oxygénase	
3.1.1.3 La voie de la lipo-oxygénase	
3.1.2 Mécanisme d'action général des A.I.N.S	
3.1.2.1 Inhibition de la cyclo-oxygénase	
3.1.2.2 Autres mécanismes d'actions	
3.2 Propriétés pharmacodynamiques des A.I.N.S.....	p.79
3.2.1 Activité analgésique	
3.2.2 Activité anti-inflammatoire	
3.2.3 Activité anti-pyrétique	
3.2.4 Activité sur l'aggrégation plaquettaire	
3.2.5 Activité anti-endotoxinique	
3.3 Particularités des molécules étudiées.....	p.81
3.3.1 L'acide acétylsalicylique	
3.3.2 L'ibuprofène	
3.3.3 Le diclofénac	
3.3.4 Le piroxicam	
4 Indications et posologies chez l'Homme et l'Animal.....	p.82
4.1 L'acide acétylsalicylique.....	p.82
4.1.1 Chez l'Homme	
4.1.2 Chez le Chien	
4.1.3 Chez le Chat	
4.1.4 Chez le Cheval	
4.1.5 Chez les rongeurs	
4.1.6 Chez le Lapin	
4.2 L'ibuprofène.....	p.84
4.2.1 Chez l'Homme	
4.2.2 Chez les carnivores domestiques	
4.2.3 Chez le Cheval	
4.3 Le diclofénac.....	p.85

4.4 Le piroxicam.....	p.86
4.4.1 Chez l'Homme	
4.4.2 Chez le Chien	
5 Etude toxicologique.....	p.87
5.1 Circonstances d'intoxications.....	p.87
5.2 Doses ingérées et doses toxiques.....	p.88
5.2.1 L'acide acétylsalicylique	
5.2.2 L'ibuprofène	
5.2.3 Le diclofénac	
5.2.4 Le piroxicam	
5.3 Symptômes.....	p.89
5.3.1 Symptomatologie générale des intoxications par les A.I.N.S	
5.3.2 Evolution du tableau clinique en fonction de l'A.I.N.S concerné	
5.3.2.1 L'aspirine	
5.3.2.2 L'ibuprofène	
5.3.2.3 Le diclofénac	
5.3.2.4 Le piroxicam	
5.4 Physiopathologie de la toxicité des A.I.N.S.....	p.95
5.4.1 Sur le tractus digestif	
5.4.1.1 Attaque acide directe	
5.4.1.2 Augmentation de la sécrétion acide	
5.4.1.3 Baisse de l'efficacité de la barrière mucus-bicarbonates	
5.4.1.4 Autres actions	
5.4.2 Sur le rein	
5.4.2.1 Les prostaglandines et le rein	
5.4.2.2 Les A.I.N.S et le rein	
B Le paracétamol.....	p.99
1 Structure.....	p.100
2 Propriétés physico-chimiques.....	p.100
2.1 Propriétés physiques.....	p.100
2.2 Propriétés chimiques.....	p.100
3 Pharmacocinétique.....	p.100
3.1 Absorption.....	p.100
3.2 Distribution.....	p.101
3.3 Biotransformations.....	p.101
3.4 Elimination.....	p.102
3.5 Influence de différents facteurs sur la pharmacocinétique.....	p.104
4 Pharmacodynamie, indications et posologies chez l'Homme.....	p.105
5 Etude Toxicologique.....	p.106
5.1 Circonstances de l'intoxication.....	p.106
5.2 Dose ingérée et doses toxiques.....	p.106
5.3 Pathogénie de l'intoxication et particularités de l'espèce féline.....	p.107
5.4 Symptômes.....	p.111

III LES COMPOSES HORMONAUX	p.113
A Les hormones sexuelles	p.113
1 Pharmacologie.....	p.113
1.1 Les oestrogènes.....	p.113
1.1.1 Structure et représentants	
1.1.2 Pharmacocinétique	
1.2 Les progestagènes.....	p.116
1.2.1 Structure et représentants	
1.2.2 Pharmacocinétique	
2 Pharmacodynamie, indications et posologie chez l'Homme et l'Animal.....	p.121
2.1 Actions biologiques.....	p.121
2.1.1 Les oestrogènes	
2.1.2 Les progestagènes	
2.2 Indications chez l'Homme et l'Animal.....	p.122
2.3 Posologies chez l'Homme et l'Animal.....	p.123
2.3.1 Chez l'Homme	
2.3.2 Chez l'Animal	
3 Etude toxicologique.....	p.124
3.1 Circonstances de l'intoxication et espèces concernées.....	p.124
3.2 Doses ingérées et doses toxiques.....	p.124
3.3 Symptômes et pathogénie.....	p.125
B Les hormones thyroïdiennes	p.127
1 Pharmacologie.....	p.127
1.1 Présentation des hormones thyroïdiennes.....	p.127
1.2 Pharmacocinétique.....	p.128
2 Pharmacodynamie, indications et posologies chez l'Homme et l'Animal.....	p.128
2.1 Actions biologiques.....	p.128
2.1.1 Effets métaboliques	
2.1.2 Effets sur la morphogénèse	
2.1.3 Effets sur la reproduction	
2.1.4 Mécanisme d'action	
2.2 Indications chez l'Homme et chez l'Animal.....	p.130
2.3 Posologie chez l'Homme et l'Animal.....	p.131
2.3.1 Chez l'Homme	
2.3.2 Chez l'Animal	
3 Etude toxicologique.....	p.132
3.1 Circonstances d'intoxication, espèces concernées.....	p.132
3.2 Doses ingérées et doses toxiques.....	p.132
3.3 Symptômes.....	p.133

<u>IV UN COMPOSE A VISEE DIGESTIVE : LE LOPERAMIDE</u>	p.135
1 Etude pharmacologique.....	p.135
1.1 Structure et propriétés.....	p.135
1.2 Pharmacocinétique.....	p.135
2 Pharmacodynamie.....	p.136
3 Indications et posologie chez l'Homme et l'Animal.....	p.136
3.1 Indications.....	p.136
3.2 Posologie.....	p.137
3.2.1 Chez l'Homme	
3.2.2 Chez l'Animal	
4 Etude toxicologique.....	p.138
4.1 Circonstances d'intoxication, espèces concernées.....	p.138
4.2 Dose ingérée, dose toxique.....	p.138
4.3 Symptômes et pathogénie de l'intoxication.....	p.139
PARTIE III : PRONOSTIC ET TRAITEMENT	p.141
<u>I PRONOSTIC ET EVOLUTION</u>	p.141
A Les benzodiazépines	p.141
B Les antidépresseurs	p.141
C Le phénobarbital	p.141
D Les A.I.N.S	p.141
E Le paracétamol	p.141
F Hormones	p.142
1 Hormones sexuelles.....	p.142
2 Hormones thyroïdiennes.....	p.142
G Le lopéramide	p.142
<u>II TRAITEMENT GENERAL DES INTOXICATIONS</u>	p.143
A Réanimation des sujets gravement intoxiqués	p.143
1 Assistance cardio-respiratoire.....	p.143
2 Contrôle de l'hyperactivité du système nerveux.....	p.143
3 Lutte contre la déshydratation, l'acidose métabolique, l'hypoglycémie et l'hyperthermie.....	p.143

B Elimination du toxique	p.144
1 Limitation de la quantité de toxique absorbé.....	p.144
2 Elimination du toxique absorbé.....	p.145
<u>III TRAITEMENT SPECIFIQUE</u>	p.145
A Les benzodiazépines	p.146
1 Intérêt et mode d'action de l'antidote.....	p.146
2 Utilisation en pratique.....	p.147
B Les antidépresseurs	p.149
C Le phénobarbital	p.149
D Les A.I.N.S	p.150
E Le paracétamol	p.151
1 Historique de la découverte d'un traitement spécifique et intérêt.....	p.151
2 Mise en place du traitement spécifique de l'intoxication au paracétamol.....	p.153
F Les hormones	p.154
1 Hormones sexuelles.....	p.154
2 Hormones thyroïdiennes.....	p.154
G Le lopéramide	p.155
 <u>CONCLUSION</u>	p.157
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p.159
 <u>ANNEXES</u>	p.171
Annexe 1 : Fiche descriptive d'un appel au C.A.P.A.A jusqu'en 1996.....	p.173
Annexe 2 : Détails des appels au CA.P.A.A concernant les médicaments à usage humain de 1992 à 1996.....	p.175
Annexe 3 : Questionnaire soumis aux vétérinaires praticiens.....	p.179
Annexe 3 bis : Exemples de spécialités humaines connues	p.181
Annexe 4 : Réponses des vétérinaires au questionnaire.....	p.183

INTRODUCTION

Le vétérinaire a la possibilité de prescrire deux types de spécialités médicamenteuses : les spécialités vétérinaires, élaborées uniquement pour les animaux, et les spécialités à usage humain. Utilisées tout d'abord expérimentalement chez l'animal, lors des études pour l'obtention de l'A.M.M ou en pratique courante, certaines d'entre elles ont prouvé leur intérêt en médecine vétérinaire. Les effets thérapeutiques obtenus peuvent être ceux recherchés chez l'Homme mais aussi d'autres, découverts fortuitement, et particuliers à telle ou telle espèce animale. Lors de ces « essais » mais aussi lors d'ingestions accidentelles de médicaments humains par des animaux, on a également constaté des cas d'intoxications. Des molécules destinées à l'Homme s'avéraient être nocives chez l'animal.

Les animaux de rente ont rarement accès aux médicaments de leurs propriétaires et les traitements à base de médicaments humains leur sont interdits ; ils sont donc assez peu exposés à ce type d'intoxication. Notre étude se limitera donc aux intoxications par les médicaments à usage humain chez les animaux dits de compagnie c'est à dire aux carnivores domestiques, aux chevaux de sport et de loisir et aux « nouveaux animaux de compagnie ».

Afin de mieux connaître et comprendre ces intoxications de nos animaux de compagnie par les médicaments humains, nous allons dans un premier temps étudier leurs caractéristiques par l'étude de deux sources : les appels enregistrés au centre antipoison animalier d'Alfort (ou C.A.P.A.A, anciennement Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (C.N.I.T.V)) entre 1992 et 1996 et les réponses de vétérinaires praticiens à un questionnaire portant sur ce type d'intoxication. Cette première partie nous permettra de décrire les circonstances dans lesquelles surviennent le plus souvent ces intoxications ainsi que les espèces concernées. Elle permettra également d'établir un classement des molécules les plus fréquemment incriminées dans les intoxications des animaux de compagnie par ces médicaments.

La deuxième partie portera sur l'étude pharmaco-toxicologique des spécialités les plus fréquemment impliquées. Les principes actifs seront alors regroupés selon leur type d'action principale : action sur le système nerveux central, action anti-inflammatoire et antalgique... Cette partie nous permettra de connaître le devenir de ces molécules dans l'organisme à la dose d'administration ou d'ingestion ; notre objectif est, en particulier, de décrire les différences de pharmacocinétique entre l'Homme et l'Animal. Nous verrons notamment qu'une utilisation thérapeutique de certaines d'entre elles est possible chez l'Animal moyennant certaines précautions d'emploi. Ce chapitre nous permettra également de décrire spécifiquement, pour chacune des molécules étudiées, les circonstances et les doses ingérées nécessaires à une intoxication ainsi que les effets toxiques de ces molécules sur les animaux concernés ; sur ce dernier point, il sera intéressant de comparer avec l'intoxication humaine correspondante.

Dans une troisième partie, tenant lieu d'information et de recommandation aux vétérinaires cliniciens, on tentera tout d'abord d'établir un pronostic à ces intoxications. Enfin, un traitement général et, dans certains cas, spécifique sera décrit pour chacune de ces intoxications.

L'objectif de notre travail est d'aider le vétérinaire praticien à informer les propriétaires des risques liés à l'utilisation de médicaments humains chez leurs animaux mais aussi à réagir face aux animaux intoxiqués par ce type de médicaments.

PARTIE I : LES INTOXICATIONS DES ANIMAUX DE COMPAGNIE PAR LES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN : DONNEES DE TERRAIN

I METHODE DE RECUEIL DES CAS D'INTOXICATIONS

Les deux sources de cas sont les appels au centre antipoison animalier d'Alfort de 1992 à 1996 et les réponses des vétérinaires à un questionnaire que j'ai réalisé.

Accessible depuis cette date via un site internet (<http://www.vet.alfort.fr/capaa/index.html>), le centre d'Alfort fonctionnait alors sur fiches papier (annexe 1) ; chaque appel reçu au centre était détaillé selon la façon suivante : on notait l'espèce, la race et l'âge de l'animal concerné, les commémoratifs du contact avec le toxique (délai jusqu'à l'appel au centre, nature et dose du toxique en cause) et les symptômes éventuels. Des conseils et un traitement (lorsque l'appel venait d'un vétérinaire) adaptés étaient alors donnés.

De 1992 à 1996, le centre a reçu 1753 appels, dont 133 concernaient des spécialités humaines. Le détail de ces appels se trouve dans l'annexe 2.

Le questionnaire proposé aux vétérinaires praticiens se composait de deux questions (annexe 3). La première question visait à établir un classement des composés incriminés ainsi que l'espèce la plus touchée. Une liste non exhaustive d'exemples de noms déposés était destinée à aider les vétérinaires à situer le sujet (cf annexe 3) ; il s'agit en fait des spécialités les plus connues par le grand public dans les classes thérapeutiques les plus fréquemment incriminées par les appels au C.A.P.A.A. Le but de la seconde question était d'obtenir des renseignements plus précis sur les animaux intoxiqués (âge, race...), sur les circonstances d'apparition, la dose ingérée et les symptômes observés. Ce questionnaire a été diffusé en 2000, via les caisses de livraison de la SAVENOR, distributeur de médicaments et matériels vétérinaires du nord de la France. Cent quarante six vétérinaires ont répondu à ce questionnaire mais seulement la moitié se souvenait de cas d'intoxications par des spécialités humaines. Le détail des réponses des vétérinaires se trouvent dans l'annexe 4. Les pourcentages tirés des réponses au questionnaire ont été calculés, pour la plupart, par rapport au nombre de vétérinaires ayant eu des cas d'intoxications par des médicaments humains.

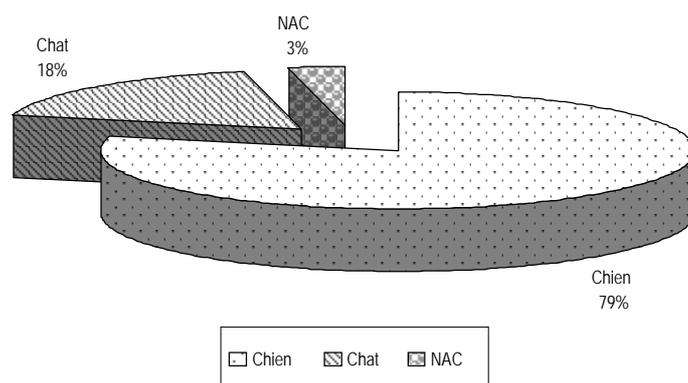
II IMPORTANCE DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN DANS LES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES

Le nombre d'appels aux centres antipoison concernant les intoxications des animaux domestiques par les médicaments humains n'a cessé d'augmenter ces dernières années. La place grandissante que tient l'animal au sein de la famille et la médicalisation de plus en plus importante des humains pourraient expliquer ce phénomène. En effet, l'animal a ainsi beaucoup plus souvent accès aux médicaments. Il est cependant difficile d'évaluer l'importance relative des intoxications par les médicaments vétérinaires selon les données des centres antipoison car les vétérinaires appellent moins lorsqu'il s'agit de médicaments qu'ils ont l'habitude d'utiliser ; ainsi, la part des intoxications par les médicaments humains tend elle à être surestimée. On peut tout de même noter que les médicaments à usage humain représente 7.6 % des appels au centre antipoison animalier d'Alfort de 1992 à 1996.

III ESPECES CONCERNEES

La figure 1 représente la part de chaque espèce dans les intoxications par les médicaments humains.

Figure 1 : Part de chaque espèce dans les cas d'intoxications par des médicaments à usage humain (C.A.P.A.A)



Les carnivores domestiques, et en particulier le Chien, sont les plus concernés par ce type d'intoxication. Ils représentent ainsi 97 % des appels au C.A.P.A.A concernant les intoxications par les médicaments du VIDAL, avec près de 79 % des appels pour l'espèce canine et 18 % pour l'espèce féline. Les vétérinaires praticiens, quant à eux, n'ont signalé que des cas concernant les carnivores domestiques. Il existe plusieurs raisons à cela. Tout d'abord, la médicalisation des carnivores domestiques est bien supérieure à celle des autres espèces et il arrive assez fréquemment que les vétérinaires aient alors recours à une thérapeutique humaine. De plus, l'animal familial vit au sein du foyer et est donc en contact étroit avec les médicaments de ses propriétaires ce qui facilite les ingestions accidentelles. Enfin, il est bien souvent considéré comme un membre de la famille à part entière et son maître trouve alors logique de lui administrer, par ignorance et parfois par souci d'économie, les médicaments qu'il prend lui-même ou qu'il donne à ses enfants.

Au contraire, bien qu'ils soient de plus en plus nombreux et de plus en plus souvent médicalisés, les « nouveaux animaux de compagnie » (oiseaux, poissons, reptiles, rongeurs...) ne sont que très rarement victimes d'intoxications par des médicaments humains, la galénique et le dosage de ceux-ci ne convenant pas la plupart du temps pour traiter de si petits animaux. Ils représentent environ 3 % des appels au C.A.P.A.A pour les médicaments humains. Seules deux molécules, l'acide acétylsalicylique (3 appels) et un vasculo-protecteur ont suscité un appel au C.A.P.A.A pour l'un de ces animaux.

Enfin, les chevaux de sport et de loisir peuvent également être l'objet de tels traitements mais cela arrive assez rarement. Le C.A.P.A.A ne répertorie aucun cas qui concerne les chevaux de 1992 à 1996.

IV CIRCONSTANCES DES INTOXICATIONS

On note trois circonstances majeures d'intoxication :

Dans la majorité des cas, il s'agit d'ingestions accidentelles de comprimés destinés au propriétaire de l'animal, généralement en l'absence de celui-ci. L'animal – le plus souvent un chien, en raison de son comportement alimentaire peu sélectif – peut alors ingérer une très grande quantité de principe actif, quelquefois avec l'emballage ou les comprimés anti-humidité.

Le propriétaire peut instaurer lui-même un traitement médical à base de médicaments humains pour soulager son animal ou parfois par souci d'économie ou de gain de temps.

Enfin, même s'il s'agit de cas beaucoup moins fréquents, il peut y avoir également des intoxications par des médicaments humains prescrits par le vétérinaire si celui-ci commet des erreurs de posologie ou de produit ou si le propriétaire ne respecte pas les doses prescrites.

V PRINCIPES ACTIFS INCRIMINES ET FREQUENCE D'INTOXICATION

Les données du C.A.P.A.A et des vétérinaires praticiens permettent d'établir une liste des principes actifs les plus souvent incriminés ainsi que la fréquence à laquelle ils interviennent dans les intoxications. Seules les données du C.A.P.A.A ont permis le calcul de pourcentages précis. En effet, les vétérinaires praticiens n'ont pu fournir que des fréquences approximatives en précisant quels étaient le ou les principes actifs qui revenaient le plus souvent dans les intoxications qu'ils avaient rencontrées. Le pourcentage de vétérinaires cité est obtenu en rapportant le nombre de vétérinaires ayant cité une molécule au nombre de vétérinaires ayant eu des cas d'intoxication par des médicaments humains. Ces renseignements sont regroupés dans les figures 2 et 3.

De façon générale et comme le montrent ces figures, les données du C.A.P.A.A et des vétérinaires praticiens se recoupent. Il faut noter que les médicaments humains responsables du plus grand nombre d'intoxications (même s'il ne s'agit pas des plus graves) sont, de façon assez logique, les médicaments les plus utilisés par l'Homme et qui font partie intégrante de la boîte à pharmacie des ménages (tableau I).

Figure 2 : Part respective des classes médicamenteuses impliquées d'après les données du C.A.P.A.A

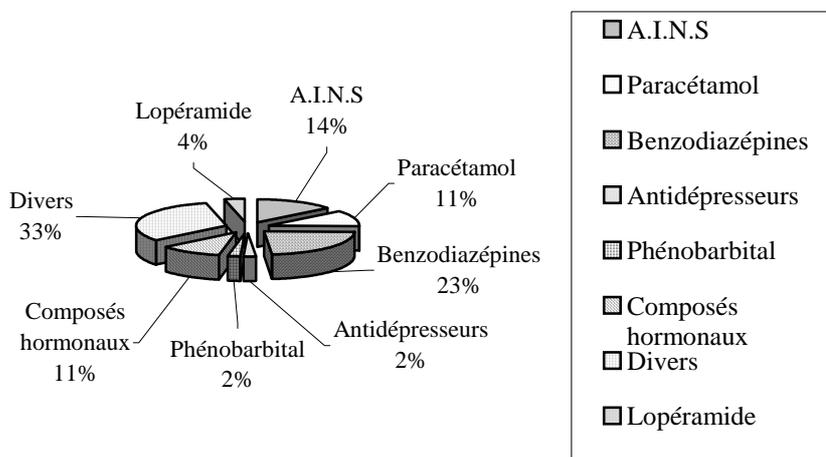


Figure 3 : Importance des classes médicamenteuses impliquées chez le Chien et le Chat d'après le questionnaire aux vétérinaires (pourcentage établi d'après le nombre de vétérinaires ayant eu des cas d'intoxication aux médicaments humains)

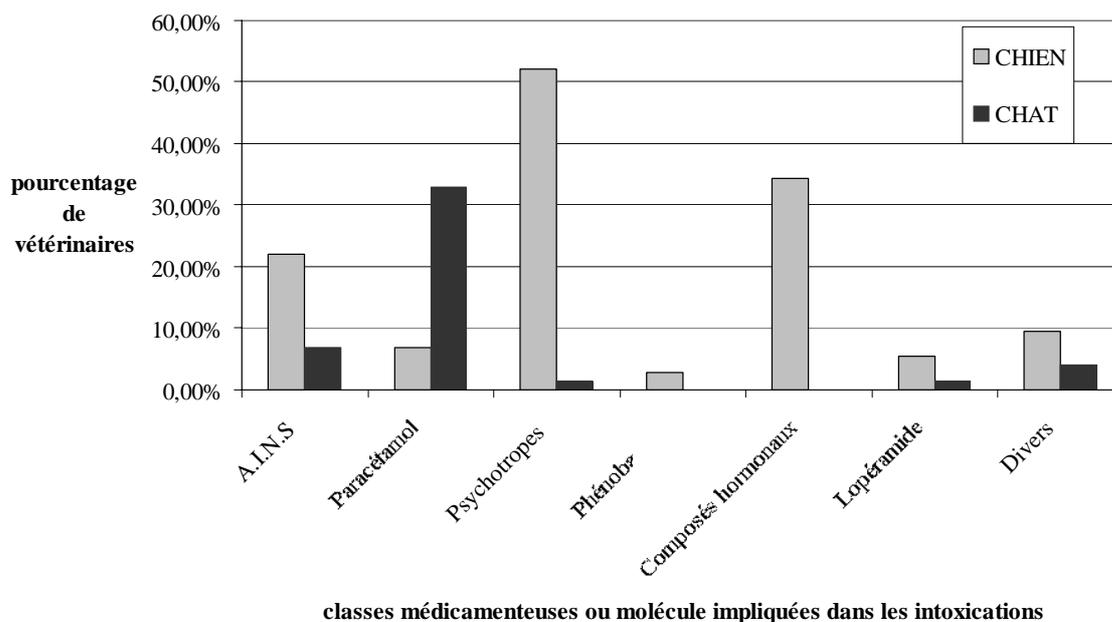
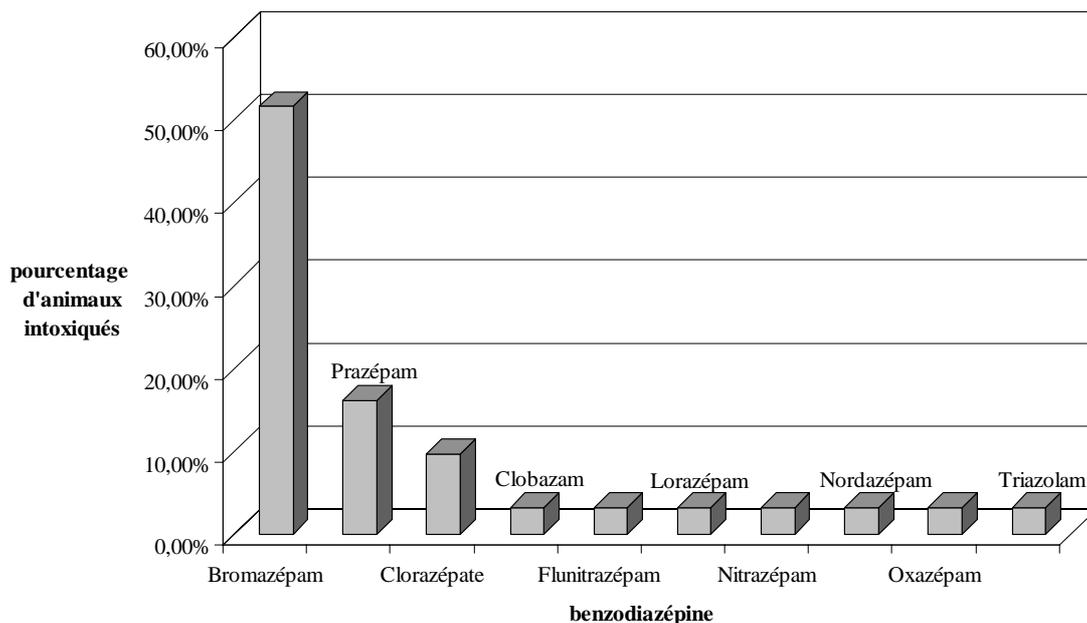


Tableau I : Classement des catégories médicamenteuses les fréquemment détenues par les familles (73, 143)

Catégorie médicamenteuse	Pourcentage de pharmacies familiales détenant cette catégorie
Antalgiques-antipyrétiques	86,30%
Médicaments à visée respiratoire	85,80%
Médicaments à visée digestive	66%
Psychotropes	45%
Médicaments cardio-vasculaires	37,50%
Anti-infectieux	30%
Contraceptifs oraux	16%

Figure 4 : Part respective des benzodiazépines les plus fréquemment incriminées dans les cas d'intoxications par des médicaments humains (d'après C.A.P.A.A)

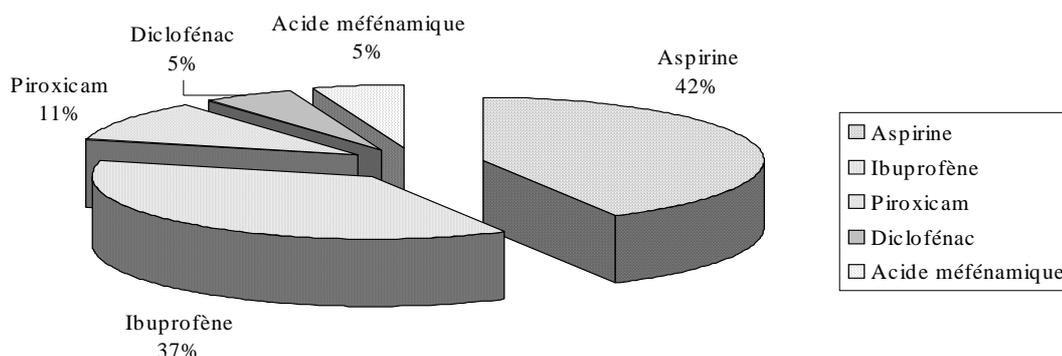


D'après les données du C.A.P.A.A, il s'agit tout d'abord de psychotropes plus précisément des benzodiazépines (23.3 %). En effet, les tranquillisants sont présents dans 45 % des pharmacies familiales et représentent 5 à 6 % de leur contenu (143). Ils réalisent près de 2.6 % des ventes pharmaceutiques de ville (34). La figure 4 montre les principes actifs de cette classe qui sont le plus fréquemment incriminés, le bromazépan (LEXOMILND) étant le composé le plus cité. Pour les vétérinaires praticiens, les psychotropes au sens large, avec en particulier le bromazépan, arrivent également en tête puisque plus de 50 % des vétérinaires les citent.

Le C.A.P.A.A donne en seconde et troisième position des antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou A.I.N.S (14.3 %) et le paracétamol (11.3 %). Ces composés sont fréquemment détenus et administrés par les propriétaires étant donné leur grande liberté de vente (sans ordonnance pour certains d'entre eux selon le dosage). Les anti-inflammatoires au sens large réalisent ainsi près de 4 % des ventes pharmaceutiques de ville (34) et l'on trouve des antalgiques antipyrétiques dans plus de 85 % des armoires à pharmacie des ménages (73). Dans notre étude, près de 30 % des vétérinaires ont rencontré des intoxications aux A.I.N.S et près de 40 % au paracétamol, en particulier chez le Chat. C'est d'ailleurs la seule molécule pour laquelle cette espèce arrive en tête des espèces intoxiquées.

La figure 5 récapitule les A.I.N.S à usage humain les plus fréquemment impliqués dans des cas d'intoxications.

Figure 5 : Part respective des A.I.N.S les plus fréquemment incriminés dans les intoxications par des médicaments humains (d'après C.A.P.A.A)



Une place toute particulière est détenue par les composés hormonaux (11 % des appels pour les spécialités humaines au C.A.P.A.A) et surtout par les contraceptifs. En effet, même s'ils ne sont qu'exceptionnellement responsables de symptômes, ils font très souvent l'objet d'appels au C.A.P.A.A ou de consultations auprès des vétérinaires. Ces derniers sont plus de 34 % à citer les hormones, et en particulier les hormones sexuelles, dans leurs réponses au questionnaire. Là encore, il s'agit de médicaments fréquemment détenus par les particuliers. Les contraceptifs oraux représentent en effet 0.5 % de la consommation totale de médicaments en France et sont présents dans 16 % des pharmacies familiales (34, 73).

Vient ensuite le loperamide (3 % des appels au C.A.P.A.A et près de 7 % des vétérinaires), couramment utilisé dans le traitement symptomatique de la diarrhée. Enfin, on trouve le phénobarbital (2.3 % des appels au C.A.P.A.A et près de 3 % des vétérinaires), un des composés les plus utilisés dans le traitement de l'épilepsie, puis à nouveau des psychotropes, les antidépresseurs (2.3 % des appels au C.A.P.A.A). Seuls trois composés appartenant à cette dernière classe sont rapportés par les cas du C.A.P.A.A : il s'agit de la clomipramine, de l'amitryptiline et de la paroxétine. Deux autres antidépresseurs sont cités

par les praticiens : ce sont l'imipramine (2/3 des cas) et la fluoxétine. Les anti-dépresseurs représentent 1.5 % des ventes pharmaceutiques de ville (34).

De nombreux médicaments à usage humain sont ensuite répertoriés. Dans cette étude, ils seront classés dans la catégorie « Divers » car ils ne concernent pas un assez grand nombre de cas pris un à un (figures 2 et 3, annexes 2 et 4). Cela va des médicaments assez couramment utilisés en médecine vétérinaire ou humaine (antibiotiques divers, anti-hypertenseurs, I.E.C, corticoïdes, mélanges de vitamines...) à des molécules moins connues comme le piméthixène (CalmixèneND), un anti-histaminique ou le thiocolchicoside (ColtramylND), un myorelaxant.

VI RESPONSABILITE DU VETERINAIRE LORS DE PRESCRIPTION DE SPECIALITE A USAGE HUMAIN (173, 175)

Une directive communautaire, transcrite dans le droit national (Art. L 5143-4 C.S.P) donne les indications d'emploi des médicaments en médecine vétérinaire hors des conditions mentionnées par le résumé des caractéristiques du produit (RCP) lors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle prévoit notamment les conditions d'emploi du médicament humain en médecine vétérinaire. Cette directive, dite de « la cascade du hors AMM » précise notamment :

- Le respect de la notice : un médicament vétérinaire autorisé est disponible avec un RCP validé dans l'espèce et l'indication visée. Ce médicament doit être préféré. La directive interdit le recours à d'autres médicaments et prévoit qu' « un médicament vétérinaire ne peut être administré à un animal que dans les conditions de l'AMM ou par la prescription vétérinaire ».
- L'utilisation d'un médicament vétérinaire hors AMM : lorsque ce médicament n'existe pas, la directive européenne prévoit de recourir à l'administration d'un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce ou de la même espèce mais pour une affection différente « par un vétérinaire ou sous sa responsabilité, à un ou à un petit nombre d'animaux, afin de leur éviter des souffrances inacceptables ».
- L'utilisation d'un médicament humain : la prescription d'une spécialité humaine est légale lorsqu'il n'existe pas de spécialité vétérinaire « appropriée ». L'administration de ce médicament est toutefois placée sous la responsabilité du praticien prescripteur. Comme pour toute prescription, le praticien doit évidemment être capable de justifier sa prescription en se référant à un usage habituel ou à des publications scientifiques en cas d'accident.
- L'utilisation d'une préparation extemporanée : si aucune spécialité vétérinaire ou

hum 0 0 12 166.2993c 0.1395 Tw 12 0 4licapr812

La directive européenne ne prévoit pas de sanction en cas de non respect de ces obligations. En revanche, la transposition française indique qu'une infraction à la cascade prévue est punie par une amende de 200 000 francs (30 000 euros) et/ou 6 mois de prison. En outre, un vétérinaire en infraction verrait sa responsabilité civile mise en cause et ne serait plus couvert par son assurance en responsabilité civile professionnelle. La directive européenne prévoit « que le vétérinaire tient un registre sur ce type d'administration comprenant l'identification du propriétaire, la date des examens et le nombre des animaux traités, le diagnostic, les médicaments administrés, la durée du traitement et les temps d'attente recommandés. Ce document est à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, pendant au moins trois ans ». La transposition française ne prévoit pas cette obligation.

Cette première partie nous a permis de mieux connaître les caractéristiques des intoxications des animaux domestiques par les médicaments humains. On a vu qu'elles touchaient le plus souvent les carnivores domestiques, et qu'elles faisaient suite, la plupart du temps, à des ingestions accidentelles ou à une automédication de la part des propriétaires de ces animaux. Une liste des composés les plus fréquemment incriminés a pu également être établie. Ces composés sont responsables à eux seuls de la plupart des cas d'intoxications par des médicaments humains puis qu'ils représentent 67 % des appels au C.A.P.A.A (figure 2). La suite de cette étude se limitera par conséquent aux seules molécules de cette liste.

PARTIE II : ETUDE PHARMACO-TOXICOLOGIQUE DES MEDICAMENTS LES PLUS FREQUEMMENT INCRIMINES

I. LES MEDICAMENTS ACTIFS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

A Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des psychotropes classés dans la catégorie des psycholeptiques et plus précisément des tranquillisants (Tableau II).

Tableau II : Place des benzodiazépines parmi les psychotropes (classification de DELAY et DENIKER, 1971 d'après (16))

	Type d'action	Groupements chimiques
Psycholeptiques	Hypnotiques	barbituriques et non barbituriques
	Tranquillisants	benzodiazépines, carbamates...
	Neuroleptiques	phénothiazines, butyrophénones...
	Régulateurs de l'humeur	sels de lithium, dépamide
Psycho-analeptiques	Stimulants de la vigilance	amphétamines et amines apparentées
	Stimulants de l'humeur = anti-dépresseurs	dérivés tricycliques, IMAO...
	Autres stimulants	ac.ascorbique, caféine...
Psychodysleptiques	Hallucinogènes et onirogènes	lysergamide, mescaline
	Stupéfiants	morphine et dérivés opiacés
	Substances enivrantes	alcool, éther
Psycho-isoletiques ou stabilisateurs psychiques	Thymo-isoletiques	lithium

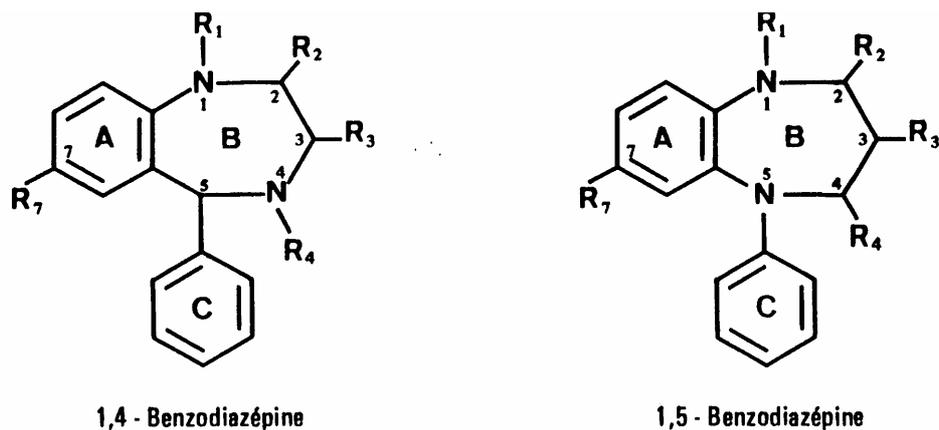
L'utilisation des benzodiazépines a commencé dans les années 60 avec la mise sur le marché en 1961 du chlordiazépoxyde (LIBRIUMND) suivie de celle du diazépam (VALIUMND) en 1963. Depuis, plus de deux mille molécules ont été synthétisées et les benzodiazépines représentent actuellement une des classes thérapeutiques les plus employées en médecine humaine. La France en particulier, détient le record européen de consommation de benzodiazépines, avec près de 75 millions de boîtes vendues chaque année (10).

L'utilisation des benzodiazépines est au contraire relativement peu fréquente en médecine vétérinaire : seuls le diazépam (VALIUMND), le brotizolam (MEDERANTILND orexigène pour bovins) et le zolazépam (en association avec la tilétamine dans le ZOLETILND) sont utilisés couramment chez les animaux. Les deux dernières molécules citées sont d'ailleurs les seules benzodiazépines faisant l'objet de spécialités vétérinaires.

1 Structure (16)

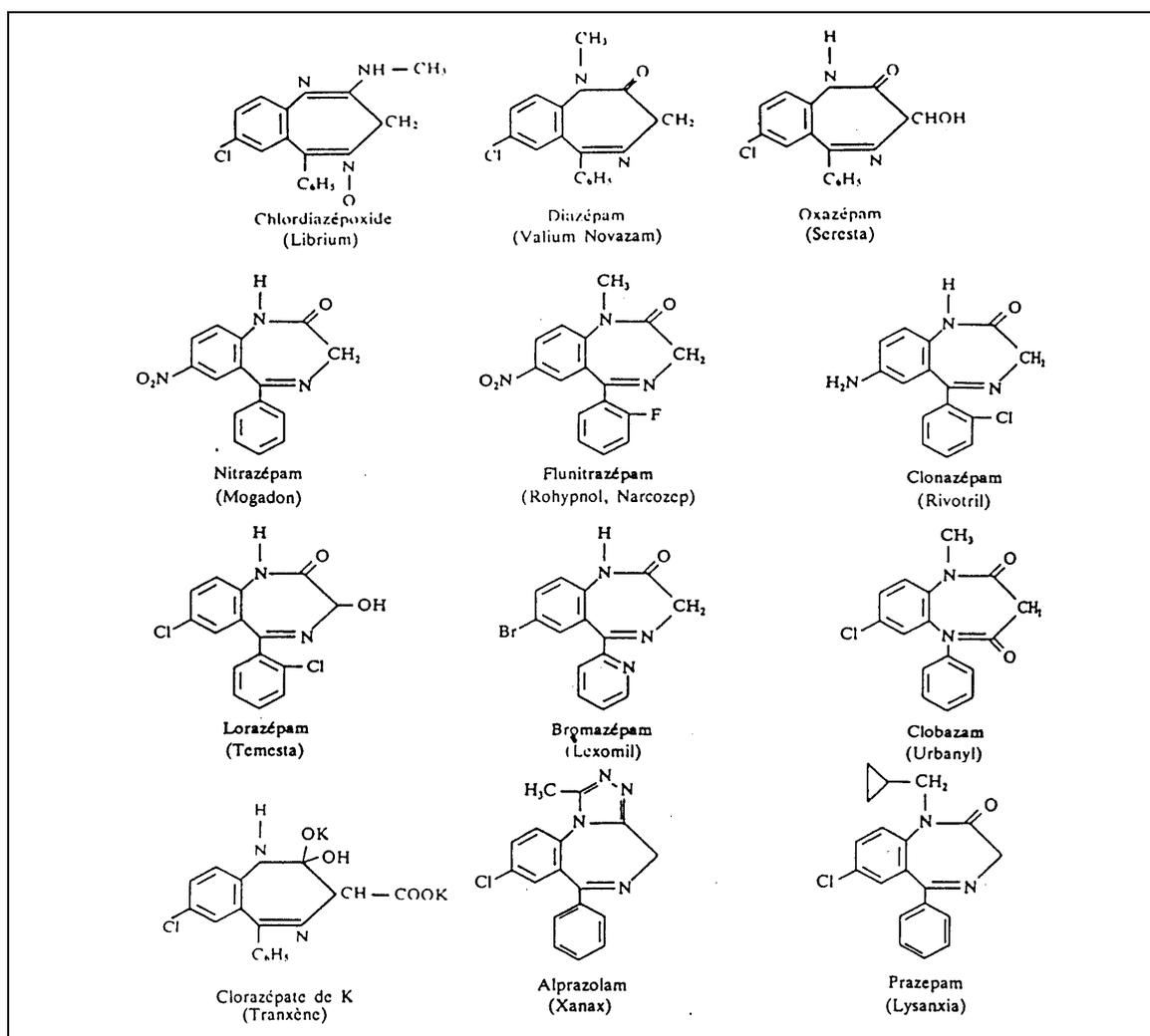
La structure de base des benzodiazépines est formée par l'association de deux cycles benzéniques et d'une diazépine, heptacycle comprenant deux atomes d'azote dont la position détermine le caractère 1,4 ou 1,5 de la benzodiazépine (figure 6).

Figure 6 : Structure de base des benzodiazépines (16)



Sur ce modèle se greffent différents groupements variant selon le principe actif. Les formules développées des principales benzodiazépines sont représentées figure 7.

Figure 7 : Formules développées des benzodiazépines les plus utilisées (52)



2. Propriétés physico-chimiques

2.1 Propriétés physiques

Les benzodiazépines se présentent sous la forme de poudres cristallines blanches ou légèrement jaunâtres, inodores et de saveur amère (131).

2.2 Propriétés chimiques

Les benzodiazépines sont très peu solubles dans l'eau, mais parfaitement solubles dans des solvants organiques comme le chloroforme, l'éthanol et l'éther. Leurs sels sont solubles dans l'eau. Ce sont des bases, forte pour le chlordiazépoxyde, faibles pour les autres composés ce qui permet leur dosage par potentiométrie (122, 59).

Le diazépam est dégradé par la lumière et lors de basses températures. Il est absorbé par le plastique (diminution de l'efficacité en cas d'injection intra-veineuse via les tubulures de perfusion) et cristallise en présence de nombreux autres composés, d'où la nécessité d'éviter les mélanges (132).

3 Pharmacocinétique

3.1 Absorption

Chez l'Homme, suite à une administration orale, toutes les benzodiazépines sont absorbées pratiquement complètement (80 à 90 % (15)), à l'exception du clorazépatate ; ce dernier est rapidement décarboxylé par le suc gastrique en N-déméthyl diazépam (nordiazépam) qui, par la suite, est absorbé complètement. Cette absorption est cependant assez lente pour la majorité des composés et plusieurs heures peuvent être nécessaires pour atteindre le pic de concentration plasmatique ; seul le diazépam est assez rapidement absorbé *per os* en particulier chez l'enfant (en 15 à 30 minutes) (71). Chez le Chien, les connaissances que l'on peut avoir sur ce sujet concerne surtout le diazépam. A titre d'exemple, la concentration plasmatique maximale après ingestion de 2 mg/kg de diazépam par un chien est obtenue en 45 à 60 minutes (116).

L'administration par voie rectale permet d'obtenir une absorption presque aussi rapide que lors d'une administration intra-veineuse; elle s'avère par conséquent très intéressante lorsque la voie veineuse est difficile d'accès comme c'est souvent le cas en pédiatrie ou chez les carnivores domestiques lors de convulsions. Il faut cependant noter que les doses nécessaires sont alors plus importantes que par voie intra-veineuse et qu'il faut, selon les cas, administrer de 0.5 à 2 mg/kg de diazépam par voie rectale à un chien pour obtenir une absorption aussi rapide que celle obtenue après injection intra-veineuse de 0.2 à 0.4 mg/kg de ce même produit (129).

L'injection intra-musculaire est par contre à déconseiller car elle ne permet qu'une absorption partielle dépendant du muscle concerné. Chez le Chien, elle peut induire une nécrose au niveau du site d'injection (129).

3.2 Distribution

Dans le sang, les benzodiazépines se lient aux protéines plasmatiques avec un degré de fixation dépassant souvent les 85 %. Chez le Chien, la fixation protéique du diazépam atteint 95 % et celle du nordiazépam 96 % (116). Ces deux composés sont également fixés aux protéines plasmatiques de façon très importante chez l'Homme (environ 97 % (15)) ce qui, chez ce dernier, diminue l'efficacité d'une éventuelle dialyse en cas d'intoxication (71). Quelques exceptions sont cependant à noter et concernent le clonazépam, qui n'est fixé aux protéines plasmatiques qu'à 50-60 %, ainsi que le lorazépam (fixation de 65 à 75 %) (133).

L'excellente liposolubilité de ces composés leur permet une bonne distribution au sein de tous les tissus de l'organisme, en particulier la substance grise (concentration maximale dans le LCR de chiens obtenue en 6 minutes après injection intra-veineuse de 2 mg/kg de diazépam) puis dans une seconde phase la substance blanche du système nerveux central (diffusion en 11 minutes à 12 heures chez l'Homme selon le composé) (71).

Cette distribution est également excellente dans le foie mais aussi dans le tissu adipeux. Ce dernier sert en quelque sorte de tissu de stockage puisque chez l'animal ayant ingéré du diazépam, on constate qu'une partie de ce médicament se fixe dans le tissu adipeux et qu'il est redistribué dans l'organisme quand le taux sanguin diminue (Laboratoires ROCHE, d'après 122).

De par leur forte liposolubilité, les benzodiazépines traversent la barrière placentaire de l'Homme et des carnivores domestiques et passent dans le lait. Leur utilisation sera donc à éviter chez les femelles gestantes et allaitantes (71).

3.3 Biotransformations

Même si la majorité des biotransformations se déroulent dans le foie, l'intestin grêle intervient pour une petite part dans le métabolisme de la plupart des benzodiazépines ; Mahon *et al.* (1977) ont par exemple démontré la très rapide transformation du flurazépam par l'intestin humain : pour de faibles doses ingérées, seul son métabolite est détecté dans le sang circulant (71).

Les biotransformations hépatiques sont rapides et intenses. Elles peuvent se diviser en deux phases (figure 8) :

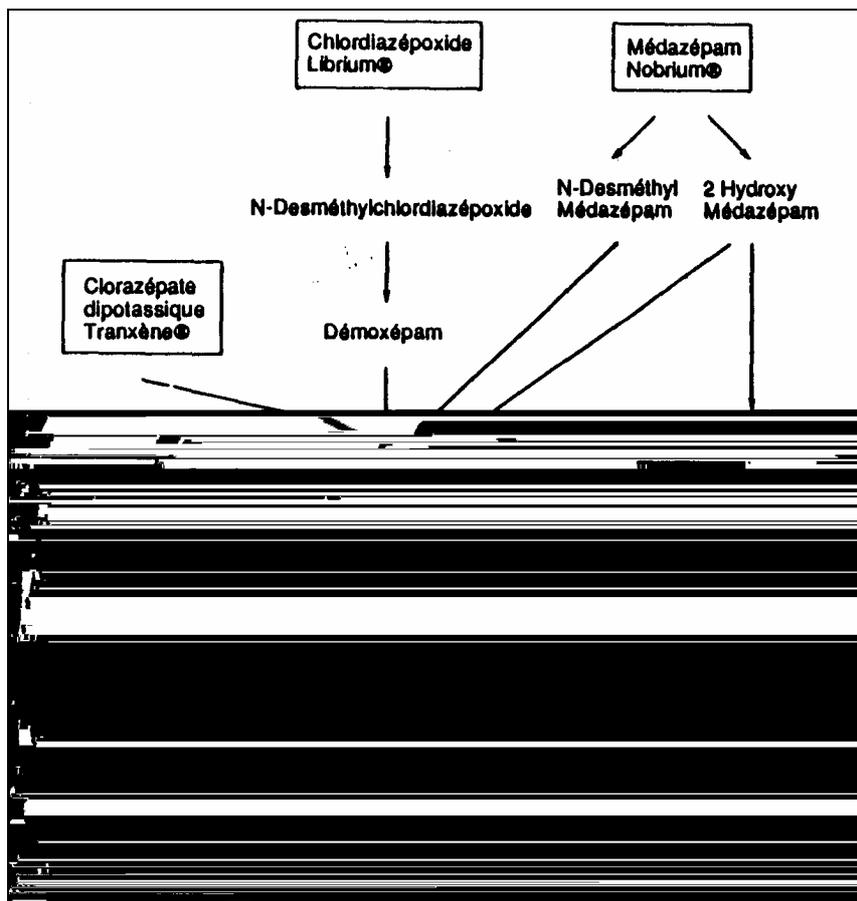
Réactions de la phase I :

La plupart des benzodiazépines sont métabolisées par ces réactions. Il s'agit surtout de réactions d'oxydations (N-déméthylations, hydroxylations, désalkylations). Elles aboutissent à des métabolites actifs, tel que le nordiazépam et l'oxazépam, qui sont les principaux métabolites de la plupart des benzodiazépines. Ainsi chez le chien, l'activité du VALIUMND est due à 50 % au diazépam lui-même et à 50 % à ses métabolites (surtout nordiazépam) (133). Il est important de souligner que ces métabolites ont généralement une demi-vie plus longue que les composés originels ; par exemple, la demi-vie du flurazépam dans le plasma est de 2 à 3 heures, mais celle de son principal métabolite actif (N-désalkylflurazépam) est de 50 heures ou plus (71). Ceci crée par conséquent des difficultés en médecine humaine pour déduire des règles de prescription (155).

Réactions de la phase II :

Il s'agit surtout de réactions de glucuroconjugaison qui rendent la molécule inactive et facilitent son élimination.

Figure 8 : Quelques transformations métaboliques des benzodiazépines (15)



3.4 Elimination

L'élimination se fait principalement par voie urinaire (70 à 90 % selon les composés) sous forme conjuguée (133). Le diazépam par exemple, est excrété par l'urine à 70 % sous forme conjuguée (moins de 0.1 % du diazépam éliminé par cette voie l'est sous forme inchangée) et ses principaux métabolites (nordiazépam et oxazépam) sont éliminés sous forme glucuroconjuguée inactive (15, 71).

Si une partie des benzodiazépines (5 à 18 % pour le diazépam) peut passer la barrière intestinale, l'existence d'un cycle entéro-hépatique est controversée (121). Cependant, la présence de certaines benzodiazépines ou de leurs métabolites dans les fèces après administration intra-veineuse suggère tout de même l'existence d'une excrétion biliaire (71).

Il faut noter que les demi-vies d'élimination sont beaucoup plus courtes chez les carnivores domestiques, notamment dans l'espèce canine, que chez l'Homme (Tableau III) : **7 à 8 heures** chez le Chien et **15 à 20 heures** chez le Chat contre 30 à 43 heures chez l'Homme pour le diazépam, ou **6 heures** chez le Chien contre 12 à 20 heures pour le bromazépam par exemple. Ces différences permettent déjà de comprendre les différences de toxicité des benzodiazépines entre l'Homme et les carnivores domestiques, le métabolisme de ces composés chez ces derniers étant beaucoup plus rapide (116). Les demi-vies d'élimination des benzodiazépines ne varient pas avec la dose.

Tableau III : Temps de demi-vie d'élimination (en heures) des principales benzodiazépines chez l'Homme, le Chien et le Chat (15, 20, 61, 134)

	HOMME (20)	CHIEN (20)	CHAT(134)
Bromazépam	12 - 20(15)	6,1	
Chlordiazépoxyde	9,4 - 22(15)	2,3	
Clonazépam	35,8 - 22 à 33(61)	1,6	
Diazépam	30(13) - 36 - 24 à 48(61)	7,6 - 8(15)	15 à 20
Flunitrazépam	13,5 - 19(15)	1,3	
Lorazépam	12,4	2	
Nordiazépam	45,5 - 65(15)	1,9	21
Oxazépam	7,3 - 8(15)	0,7	5
Triazolam	2,25 - 2,7(15)	0,9	

3.5 Facteurs modifiant la pharmacocinétique (71, 122)

Age :

Chez les nouveaux-nés, et en particulier les prématurés, les systèmes enzymatiques de biotransformation sont immatures. Ceci les rend ainsi beaucoup plus sensibles à l'action de médicaments tels que les benzodiazépines.

Chez les personnes âgées, le ralentissement global du métabolisme déprime ces mêmes biotransformations tandis que le volume de distribution diminue. La demi-vie d'élimination des benzodiazépines est par conséquent allongée (deux à trois fois plus longue dans le cas du diazépam) ce qui augmente leur concentration sanguine et donc leur toxicité.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale ne modifie pas l'élimination des benzodiazépines mais elle entraîne une diminution de la fixation protéique par hypoalbuminémie. La fraction libre et donc active devient donc plus importante que chez un animal sain pour une même dose administrée.

Insuffisance hépatique :

Toute atteinte hépatique (virale, parasitaire, dégénérative) diminue les capacités de biotransformation et la fixation protéique tout en augmentant le volume de distribution ; la demi-vie d'élimination du diazépam par exemple, se trouve alors multipliée par un facteur de deux à cinq par rapport à la normale. Il est donc nécessaire d'administrer de plus faibles doses en cas d'insuffisance hépatique.

Chez les nouveaux-nés, les personnes âgées ainsi que chez les insuffisants rénaux et hépatiques, il est donc recommandé de diminuer les posologies lors d'administration de benzodiazépines si l'on veut éviter une toxicité.

4. Pharmacodynamie

4.1 Mécanisme d'action

Les benzodiazépines exercent la majeure partie de leur action pharmacologique en facilitant le rôle du G.A.B.A (acide gamma amino-butyrique), principal neuromédiateur inhibiteur central et spinal.

Tout d'abord, il faut préciser que lorsqu'il est présent, le récepteur des benzodiazépines est intimement couplé à celui du G.A.B.A et donc aux canaux chlorures qui lui sont associés. Le mécanisme d'action des benzodiazépines fait ensuite intervenir un double modèle de transition allostérique : les benzodiazépines facilitent d'abord la fixation du G.A.B.A sur le récepteur couplé aux canaux chlorures, puis ceux-ci passent d'une configuration fermée à une configuration ouverte (avec une plus grande fréquence lors de la présence de benzodiazépines) et les ions Cl⁻ entrent dans la cellule. Ce phénomène crée une hyperpolarisation avec l'apparition d'un P.P.S.I (Potentiel Post-Synaptique Inhibiteur) s'opposant aux P.P.S.E (Potentiel Post-Synaptique Excitateur) ce qui empêche la formation d'un potentiel d'action au niveau de la cellule (61).

D'un point de vue structural, le récepteur G.A.B.A / benzodiazépine est constitué de plusieurs sous-unités dont certaines sont encore inconnues. Cette diversité de sous-unités explique la multiplicité des associations possibles et donc des propriétés pharmacologiques du complexe formé. Il convient à ce propos de distinguer plusieurs catégories de ligands pour le récepteur des benzodiazépines. Les composés induisant les effets pharmacologiques classiques des benzodiazépines sont appelés agonistes et ceux possédant des propriétés opposées sont appelés agonistes inverses ; enfin, les ligands dénués d'activité intrinsèque mais qui inhibent l'action des agonistes et des agonistes inverses en prenant leur place sont dénommés antagonistes (flumazénil, ANEXATEND voir traitement spécifique) (71, 133).

L'hétérogénéité dans la distribution de ces complexes au sein du système nerveux central serait responsable des différences observées dans la pharmacodynamie des benzodiazépines.

4.2 Propriétés pharmacologiques (15)

Action anxiolytique :

Cette action serait due à la fixation des benzodiazépines dans le système limbique, les récepteurs étant particulièrement denses dans l'amygdale et l'hippocampe (133). Sous le terme d'anxiolytique utilisé chez l'Homme, on regroupe chez l'Animal quatre effets : un effet anti-agressivité, une réduction des réponses phobiques à la nouveauté, une levée de l'inhibition par la punition et une réduction des effets induits par la frustration (Thiebot et coll., 1983 d'après (15)). La plupart de ces effets ont été particulièrement étudiés chez les animaux de laboratoire et en particulier chez les rongeurs.

Lors d'administration unique, l'effet agressolytique des benzodiazépines est obtenu à partir de doses importantes, proches de celles entraînant une incapacitation motrice. En cas de traitement chronique, ces substances semblent parfois réduire l'agressivité sans pour autant entraîner de troubles moteurs sévères; cependant, cet effet est à nuancer car elles peuvent également induire ou faciliter des comportements agressifs. C'est la raison pour laquelle les anxiolytiques, et les benzodiazépines en particulier, sont totalement contre-indiqués chez l'Animal dans le traitement des troubles du comportement s'accompagnant d'agressivité.

Chez l'Animal, l'anxiété peut être évaluée par l'activité psychomotrice ou par la quantité de nourriture consommée lors de situation nouvelle. Les benzodiazépines exercent un effet anxiolytique en luttant contre les facteurs émotionnels s'opposant au comportement exploratoire d'un animal placé dans un environnement inconnu ; ainsi elles permettent d'augmenter son comportement locomoteur et de diminuer par exemple le temps de latence pour entrer dans une enceinte inconnue. De la même façon, elles sont orexigènes dans la mesure où elles diminuent la valeur aversive de toute impression de satiété, probablement de par leur action sur les neurones G.A.B. Aergiques hypothalamiques qui contrôlent les mécanismes de l'appétit et de la satiété.

D'une manière générale, toute punition entraîne un arrêt de la réponse comportementale qu'on lui aura associée. Cependant, malgré la punition, un animal traité aux benzodiazépines continuera à répondre à une stimulation comportementale.

Chez un animal non traité, le fait de lui demander plus d'efforts pour obtenir la même dose de nourriture par exemple le frustre et il s'arrête peu à peu de travailler. Ainsi, un rat habitué à obtenir de la nourriture après un appui sur un levier se décourage si le nombre d'appuis nécessaires passent à quatre. Au contraire, après administration de benzodiazépines, le même animal travaille plus pour obtenir la même quantité de nourriture qu'auparavant.

Action sédatrice :

Elle est à rattacher à l'action anxiolytique des benzodiazépines. Chez l'Animal, elle permet la diminution du comportement locomoteur mais également une potentialisation des effets des anesthésiques.

Chez l'Homme, cet effet est surtout utilisé dans le traitement des troubles du sommeil, les benzodiazépines permettant un raccourcissement du temps d'apparition du sommeil. De plus, à doses plus élevées, elles peuvent provoquer l'hypnose (fixation des benzodiazépines sur la substance réticulée) mais seuls le nitrazépam et le flunitrazépam sont utilisés comme hypnotiques.

Action myorelaxante et anti-convulsivante :

L'administration de benzodiazépines permet une myorelaxation nette. Ceci est surtout utilisé en anesthésiologie ou encore dans le traitement de certaines pathologies neuromusculaires comme le tétanos par exemple.

Les benzodiazépines sont les plus puissantes substances anti-convulsivantes connues : elles - et en particulier le diazépam- sont très utilisées chez les carnivores domestiques car elles permettent d'antagoniser les convulsions induites par de nombreuses substances chimiques.

Les effets anti-convulsivants et myorelaxants s'expliqueraient par la facilitation G.A.B. Aergique au niveau supra-spinal (133).

5 Indications et posologies chez l'Homme et chez l'Animal

5.1 Chez l'Animal (24, 133)

Les principales utilisations des benzodiazépines chez l'Animal et en particulier chez les carnivores domestiques sont les suivantes :

Traitement des convulsions :

Elles sont alors employées afin de stopper une crise convulsive en urgence quelle que soit sa cause. La molécule la plus fréquemment utilisée est le diazépam à la posologie de 0.5 à 2 mg/kg par voie intra-veineuse ou par voie intra-rectale puis de 10 mg toutes les 10 minutes jusqu'à l'arrêt des symptômes. Il faut noter que ceci peut constituer un traitement d'entretien de l'épilepsie féline (0.5 à 1 mg/kg et jusqu'à 2 mg/kg en trois prises *per os* (61)) contrairement à l'espèce canine dans laquelle il est préférable d'utiliser le phénobarbital (GARDENALND).

Anesthésiologie:

Les benzodiazépines sont utilisées très fréquemment en pré-anesthésie vétérinaire. Elles permettent de prévenir d'éventuelles crises convulsives lors d'utilisation d' $\alpha 2$ agonistes (kétamine) et d'obtenir une bonne myorelaxation tout en diminuant la dose d'anesthésique nécessaire à une bonne sédation. Les molécules les plus employées sont le diazépam (VALIUMND) à la dose de 0.1 à 0.5mg/kg IV et le midazolam (HYPNOVELND) à la dose de 0.2mg/kg IV. Notons l'intérêt du ZOLETILND, spécialité vétérinaire, qui associe dans une même préparation une benzodiazépine, le zolazépam, à un $\alpha 2$ agoniste, la tilétamine.

Troubles du comportement (127) :

Elles sont utilisées dans les troubles du comportement comprenant un caractère anxieux sans agressivité ; elles sont notamment intéressantes dans deux indications : les anxiétés avec insomnies caractérisées par des réveils brutaux en cours de cycle (pendant le sommeil paradoxal), dans lesquelles le bromazépam (LEXOMILND 1 mg/kg en 2 prises par jour) et le clorazépate (TRANXENEND 1 à 3 mg/kg en 2 prises quotidiennes) sont efficaces, ainsi que les anxiétés permanentes avec granulome de léchage pour lesquelles c'est le chlordiazépoxyde (LIBRIUMND 1 à 2 mg/kg en 2 prises par jour) qui donne les meilleurs résultats. Il faut rappeler que l'utilisation des benzodiazépines est totalement contre-indiquée dans les cas où l'animal présente de l'agressivité ou un comportement de compétition vis à vis de son propriétaire (sociopathies...).

Le diazépam (VALIUMND) est également utilisé contre le marquage urinaire chez le chat à la dose de 1.25 à 2.5 mg/animal toutes les 8 à 12 heures ainsi que, dans la même espèce, comme orexigène, à la posologie de 0.5 à 1 mg/kg en intra-veineuse. Il se révèle également très utile dans le traitement du tétanos.

5.2 Chez l'Homme (177)

Par voie orale, les benzodiazépines sont principalement utilisées chez l'Homme en tant que tranquillisants, dans les troubles anxieux et les insomnies. Cependant, elles ont aussi d'autres indications :

- Elles sont également prescrites dans la prévention et le traitement du delirium tremens et le sevrage alcoolique.
- Certaines d'entre elles sont employées dans le traitement de l'épilepsie.

Par voie parentérale, elles sont indiquées lors de convulsions en traitement d'urgence (état de mal épileptique, convulsions fébriles du nourrisson, intoxications à la strychnine...) mais aussi en anesthésiologie (prémédication ou sédation lors d'interventions de courte durée).

Les présentations ainsi que les posologies chez l'Homme des principales benzodiazépines sont présentées dans le tableau IV. Celui-ci nous permet donc de connaître rapidement le médicament incriminé, notamment sa concentration en principe actif, et donc de prévoir le risque encouru par les animaux en cas d'ingestion.

En général, l'utilisation thérapeutique d'une benzodiazépine dépend de sa demi-vie. Les benzodiazépines qui sont utiles en tant qu'anti-convulsivants ont une longue demi-vie, et une pénétration cérébrale rapide est nécessaire au traitement de l'état de mal épileptique. Une demi-vie courte est préférable pour les hypnotiques alors que les anxiolytiques doivent avoir, au contraire, une longue demi-vie (71).

Tableau IV : Noms déposés, présentations et posologies chez l'Homme des principales benzodiazépines (71, 152, 177)

PRINCIPE ACTIF	NOMS DEPOSES	PRESENTATION	POSOLOGIE MOYENNE
Alprazolam	XANAX	cp à 0,25 mg et 0,5 mg (boite de 30)	1 à 2 mg / jour
Bromazépam	BROMAZEPAM LEXOMIL, QUIETILINE	cp à 6 mg (boite de 30)	6 mg / jour
Chlordiazépoxyde	en ass. LIBRAX	cp à 5 mg (boite de 30)	10 à 20 mg / jour
Clobazam	URBANYL	gélules à 5 et 10 mg, cp à 20 mg (boites de 30)	anxiété : 5 à 15mg / jour épilepsie : 0,5 à 1 mg/kg/j
Clonazépam	RIVOTRIL	cp à 2 mg (boite de 40) sol.buv.à 2,5 mg/ml (fl.de 20ml),inj.amp.1mg(par 6)	0,05 à 0,1 mg/kg/j
Clorazépate	TRANXENE, en ass. NOCTRAN	cp à 50 mg, gélules à 5 et 10 mg (tubes de 30)	5 à 100 mg / jour
Clotiazépam	VERATRAN	cp à 5 et 10 mg (b.de 30)	10 à 30 mg / jour
Diazépam	NOVAZAM, VALIUM	cp à 2 et 5mg (b.de 40),à 10 mg (b.de 30), sol.buv à 10 mg/ml (fl.de 20ml) inj.amp.10mg/2ml(b.de 6)	5 à 15 mg / jour enfant : 0,5 mg/kg inj. : 0,1 à 0,2 mg/kg 4 fois par jour maximum
Estazolam	NUCTALON	cp à 2 mg (b.de 20)	2 mg au coucher
Flunitrazépam	NARCOZEP, ROHYPNOL	cp à 1 mg (b.de 7 et 14) sol.inj./amp.de 1mg/ml (b.de 3)	prémédication : 0,015 à 0,03 mg/kg IM, induction: 0,015 à 0,03 mg/kg IV
Loflazépate	VICTAN	cp à 2 mg (boite de 30)	2 mg / jour
Loprazolam	HAVLANE	cp à 1 mg (boite de 20))	1 mg le soir au coucher
Lorazépam	EQUITAM, TEMESTA	cp à 1 mg (flacon de 50)	2 à 4 mg / jour
Lormétazépam	NOCTAMIDE	cp à 1(b.de 10), 2mg (/20)	1 à 2 mg au coucher
Midazolam	HYPNOVEL, VERSED	sol.inj./amp.de 2 mg/ml (b.de 2), 5mg/ml, 5mg/5ml 50mg/10ml (b.de 6)	prémédication : 0,07 à 0,12 mg/kg IM, sédation : 0,05 à 0,1 mg/kg IV
Nitrazépam	MOGADON	cp à 5 mg (étui de 20)	5 mg au coucher
Nordazépam	NORDAZ	cp à 7,5 et 15 mg (b.de 50)	7,5 à 15 mg / jour
Oxazépam	SERESTA	cp à 10 mg (et.de 25 et 50) cp à 50 mg (et.de 20)	anxiété :20 à 150 mg / jour sev.alc.: 15 à 30 mg 3x/j
Prazépam	LYSANXIA	cp à 10 mg (b.de 40), cp à 40mg (b.de 20), sol.buv.à 15 mg/ml (fl.de 20ml)	10 à 60 mg / jour
Témazépam	NORMISON	caps.de 10 mg (fl.de 20), caps.de 20 mg (fl.de 10)	10 à 20 mg au coucher
Tétrazépam	MEGAVIX, MYOLASTAN, PANOS	cp à 50 mg (boite de 20)	50 à 100 mg / jour
Triazolam	HALCION	cp à 0,125 mg (et.de 7)	0,125 à 0,25 mg / jour

6 Etude toxicologique

6.1 Circonstances de l'intoxication

Généralement, l'intoxication se fait par ingestion accidentelle de benzodiazépines destinées aux propriétaires de l'animal. Comme dans la majorité des intoxications, il s'agit la plupart du temps de jeunes animaux et plus particulièrement de chiens (plus de 87 % (C.A.P.A.A)). Il est assez fréquent que les animaux aient avalé par jeu plusieurs plaquettes de comprimés, blisters y compris, d'où l'inquiétude des propriétaires et la visite chez le vétérinaire parfois avant l'arrivée des symptômes.

Certains traitements, utilisés notamment en médecine vétérinaire comportementale, peuvent, plus rarement, être également à l'origine d'intoxications.

6.2 Principes actifs concernés, dose ingérée et dose toxique

Les principes actifs les plus souvent rencontrés lors d'intoxications par les benzodiazépines sont regroupés dans la figure 4 (Partie I, Chapitre V).

Le nombre de comprimés ingérés varie selon l'espèce de l'animal intoxiqué. Cependant, comme c'est le cas pour la plupart des médicaments et d'après les vétérinaires interrogés, il est en règle générale assez élevé lorsqu'il s'agit d'un chien (plusieurs dizaines de comprimés) et réduit lorsqu'il s'agit d'un chat (un ou deux comprimés). Cette constatation se confirme dans les cas relevés au C.A.P.A.A. Ainsi pour l'espèce canine, la dose ingérée varie selon les composés, de 0.0375 à 17.2 mg/kg ; les chiens répertoriés ont avalé une dose moyenne correspondant à 40 fois la dose thérapeutique maximale chez l'homme (jusqu'à 125 fois pour un chien intoxiqué au flunitrazépam) et à 3 fois la dose toxique chez l'adulte (jusqu'à 6 fois pour le même chien). Pour l'espèce féline, les chiffres sont plus faibles puisque la dose ingérée varie de 0.08 à 12.5 mg/kg selon les composés ce qui équivaut en moyenne à 2 fois la dose thérapeutique maximale chez l'Homme (au maximum 3 fois). Les doses ingérées selon le composé sont détaillées dans le tableau V.

Dans tous les cas, la toxicité aiguë des benzodiazépines est faible et la dose létale médiane (DL50) très élevée. Chez les Rongeurs par exemple, la DL50 est le plus souvent supérieure à 700 mg/kg et elle varie de 1000 à 3000 mg/kg chez le Chien (134). Si l'on compare les doses toxiques des benzodiazépines chez l'Homme avec les quelques DL50 citées dans le tableau V chez le Chien, on peut soupçonner une différence de sensibilité importante entre les deux espèces ; par exemple un chien de 10 kg devrait avaler 2000 comprimés de LIBRAX 5 pour atteindre la DL50 indiquée ! Bien entendu il montrera des signes d'intoxication avant cela mais en général pour des doses 2 à 3 fois plus importantes que chez l'Homme. Dans de nombreux cas, aucun symptôme n'est observé (d'autant que le vétérinaire consulté fait vomir l'animal dès que possible).

Une telle différence s'explique en partie par des demi-vies d'élimination beaucoup plus importantes chez l'Homme que chez l'Animal ; le chlordiazépoxyde (LIBRAXND), par exemple présente une demi-vie de 22 heures chez l'Homme alors qu'elle n'est que de **2 heures** chez le Chien (voir Tableau III).

Tableau V : Doses toxiques chez l'homme (152), doses ingérées chez le chien et le chat (C.A.P.A.A) et DL50 chez le chien (24, 134)

PRINCIPES ACTIFS	DOSE TOXIQUE CHEZ L'HOMME (152)	DOSE INGEREE CHIEN	DOSE INGEREE CHAT	DL 50 CHIEN (24)
Bromazépam	500 mg	0,33 à 17,2 mg/kg	-	-
Chlordiazépoxyde	500 mg	-	-	1000 mg/kg (134)
Clobazam	100 mg	-	1 mg/kg	-
Clorazépate	500 mg	5 à 6,7 mg/kg	-	-
Diazépam	500 mg P.O	-	-	>800 mg/kg parent.
Flunitrazépam	20 mg	2,5 mg/kg	-	-
Lorazépam	100 mg	-	0,08 mg/kg	> 2 g/kg
Nitrazépam	50 mg	10 mg/kg	-	-
Nordiazépam	-	9 mg/kg	-	-
Oxazépam	500 mg	-	12,5 mg/kg	-
Prazépam	100 mg	-	2,5 à 5 mg/kg	-
Témazépam	-	-	-	3,6 mg/kg
Triazolam	5 mg	0,0375 mg/kg	-	-

6.3 Symptômes chez les carnivores domestiques

6.3.1 Cas de l'ingestion accidentelle (intoxication aiguë)

Le délai d'apparition des symptômes varie de 15 minutes à 4 heures selon les cas mais il est en général bref (inférieur à 2 heures) (C.A.P.A.A). Les données du centre anti-poison, des vétérinaires interrogés et de la plupart des auteurs montrent que les symptômes les plus fréquemment observés sont neurologiques. En fait, on peut classer les troubles observés en trois catégories : les signes résultant d'une dépression du système nerveux central (signes "en hypo"), les signes résultant d'une stimulation du système nerveux central (signes "en hyper") et les autres signes (digestifs et cardio-respiratoires essentiellement) (10). Le tableau VI récapitule les symptômes d'une telle intoxication. Les figures 9 et 10 les classent par fréquence d'observation chez le chien et chez le chat.

Tableau VI : Symptômes de l'intoxication par les benzodiazépines chez les carnivores domestiques (C.A.P.A.A, 134)

	Signes en "hypo"	Signes en "hyper"	Autres signes
SYMPTOMES	Ataxie	Agitation	Mydriase
	Prostration	Trémulations musculaires	Vomissements
	Parésie	Hyperesthésie	Ptyalisme
	Coma	agressivité	Polypnée
			Bradycardie
			Hypothermie

Figure 9 : Classement des signes cliniques par ordre de fréquence chez le Chien lors d'intoxication par les benzodiazépines (10)

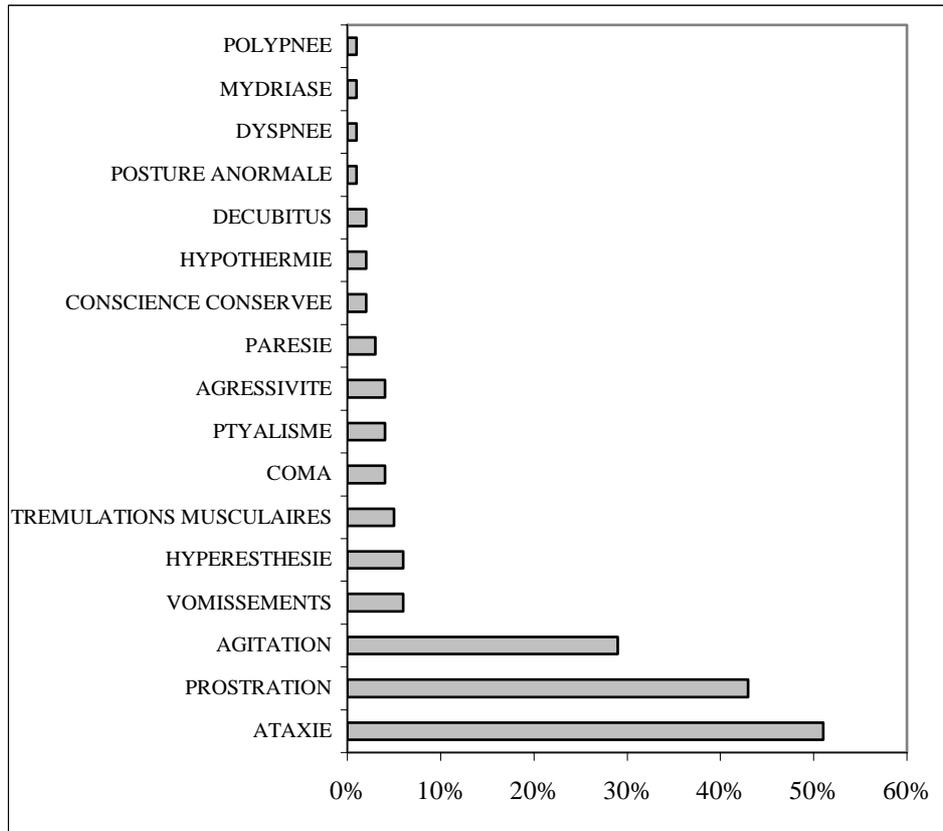
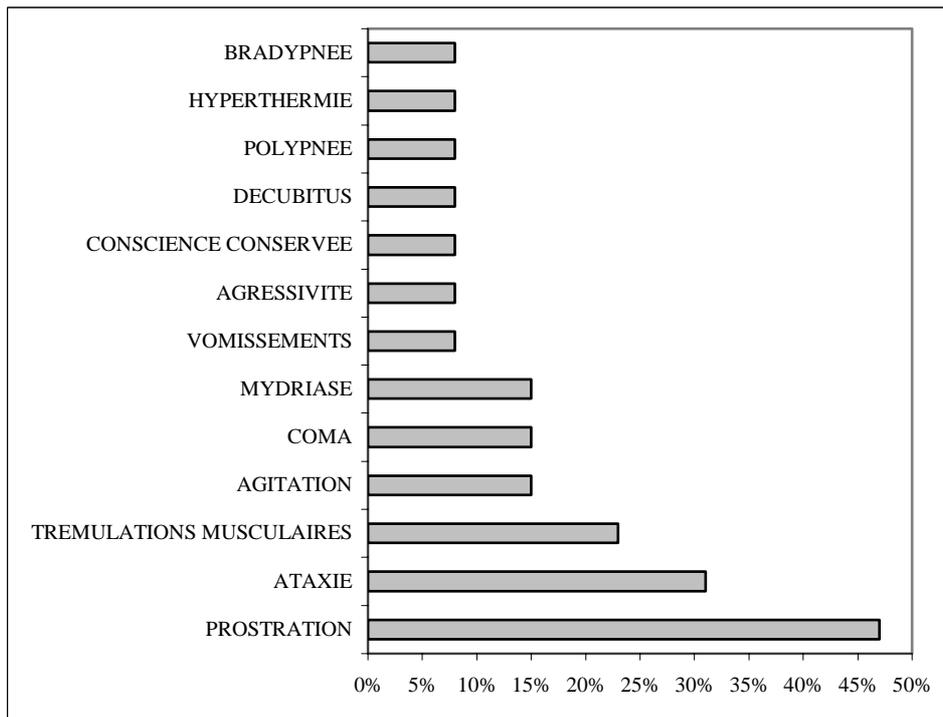


Figure 10 : Classement des signes cliniques par ordre de fréquence chez le Chat lors d'intoxication par les benzodiazépines (10)



On peut constater que le tableau clinique est dominé la plupart du temps par les signes "en hypo", en particulier chez les chiens mais également dans une moindre mesure chez les chats. Ceux-ci sont dus à une exacerbation de l'effet inhibiteur des benzodiazépines suite au surdosage. Toutefois, et étant donné le métabolisme rapide de ces composés chez les carnivores, on a un rarement un tableau clinique très sévère ; dans la plupart des cas, les animaux sont seulement ataxiques et les rares comas sont en général peu profonds.

Il semblerait que les réactions paradoxales (représentées par les signes "en hyper") soient dues à la courte durée d'action de certaines benzodiazépines et au changement brutal de leurs concentrations sanguines (122).

Une répartition similaire des signes neurologiques est retrouvée chez l'Homme. Classiquement, les surdosages en benzodiazépines sont à l'origine d'un coma calme, hypotonique et rarement profond. Une dépression respiratoire peut également se manifester (benzodiazépines à action rapide : flunitrazépam...) (152).

6.3.2 Intoxication suite à un traitement

Le centre anti-poison et les vétérinaires praticiens interrogés ne relatent aucun cas d'intoxication après un traitement à base de benzodiazépines. Cependant, en 1994, Levy *et al* décrivent le cas d'un chat souffrant d'une atteinte hépatique sévère suite à l'administration de diazépam pendant plusieurs jours. Pour stopper le marquage urinaire, ce chat avait reçu 0.5 mg/kg de diazépam 2 fois par jour. Au bout d'une semaine, il était devenu léthargique et anorexique et finit par mourir ; le diazépam avait provoqué une nécrose hépatique aiguë avec insuffisance hépatique (114). Plusieurs cas du même type sont décrits dans la littérature. Ainsi, HUGHES *et al* en 1995 rapportent 6 cas de nécrose hépatique suite à l'utilisation sur quelques jours de diazépam. Ces mêmes auteurs associent même l'utilisation de zolazépam en une injection unique à un cas d'atteinte féline du foie (cas d'un chat anesthésié pour une radiographie) (83).

Ce phénomène ne paraît pas être dû à une question de dosage (81, 114). Il semblerait plutôt que certains chats produisent des métabolites toxiques à partir du diazépam. Ceci serait à mettre en relation avec les différences de métabolisme hépatique observés chez cette espèce (159).

B Les antidépresseurs

1 Présentation et classification des antidépresseurs

Avec le nombre croissant d'humains mais aussi d'animaux recevant un traitement antidépresseur dans le monde entier, il n'est pas étonnant de constater que le nombre d'accidents impliquant ces molécules est en augmentation. Les chiffres le montrent surtout aux USA (182). Même si ils sont encore faibles en France (plus de 2 % des appels au C.A.P.A.A pour la période pré-citée), ils arrivent tout de même en deuxième position (ex-aequo avec le gardéнал) des appels pour les psychotropes.

L'augmentation des cas humains (et animaux) de dépression et la prise de conscience des possibilités de traitement des carnivores domestiques (grâce aux médias qui s'intéressent actuellement beaucoup à la "psychiatrie" canine et féline), risquent de faire évoluer rapidement ces données.

Les antidépresseurs appartiennent à la grande famille des psychotropes au même titre que les benzodiazépines. Cependant, leur type d'action diffère car contrairement à ces derniers, ils stimulent l'activité psychique : ce sont des psycho-analeptiques. Ce sont plus précisément des stimulants de l'humeur par opposition aux stimulants de la vigilance comme l'amphétamine (cf. tableau II) (16).

Leur classification, représentée dans le tableau VII, est ancienne et repose sur deux grandes familles principales : les imipraminiques (ou tricycliques) et les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (I.M.A.O). Cependant, à côté des deux familles classiques, d'autres antidépresseurs sont apparus depuis plusieurs années. On les nomme donc non imipraminiques, non I.M.A.O (62, 177). Il faut noter que cette classification apparaît assez artificielle si on la confronte aux réalités cliniques. Ainsi, on trouve dans le même groupe une molécule sédatrice comme la clomiprami

Tableau VII : Classification des antidépresseurs (127)

Antidépresseurs tricycliques		Antidépresseurs I.M.A.O	
Dérivés de l'imidobenzyle	imipramine	Hydraziniques	iproniazide
	clomipramine		nialamide
	désipramine	Non hydraziniques	tranylcypromine
	trimipramine		toloxatone
	métapramine		
Dérivés de l'iminostilbène	opipramol	Antidépresseurs non tricycliques, non I.M.A.O	
Dérivés du dibenzocycloheptadiène	amitriptyline		
Dérivés du dibenzocycloheptatriène	amineptine	Quadricycliques	miansérine
Dérivés de la dibenzoxépine	doxépine		trazodone
Dérivés de la dibenzothiépine	dosulépine		viloxazine
Dérivés de la dibenzodiazépine	dibenzépine		fluvoxamine
Dérivés de la pyridobenzodiazépine	propizépine		oxaflozane
Dérivés de la dibenzoxazépine	amoxapine	Autres composés	maprotiline

2 Etude pharmacologique des antidépresseurs

L'étude pharmacologique des antidépresseurs se fait plus facilement à partir de la classification chimique classique.

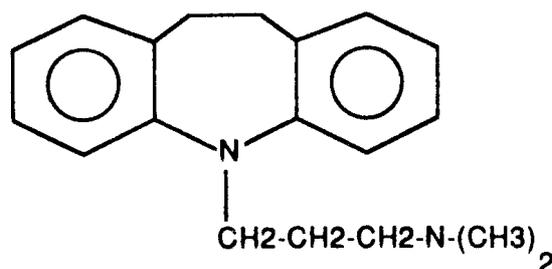
2.1 Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques forment un groupe homogène aux points de vue chimique et pharmacologique. L'imipramine en est le prototype.

2.1.1 Structure et propriétés

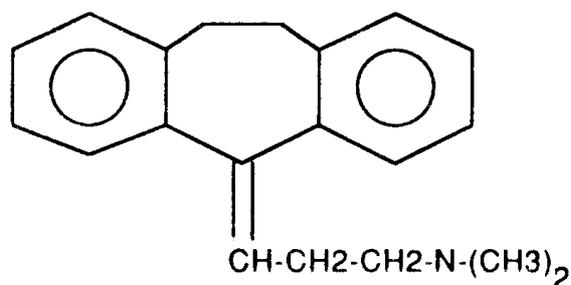
C'est l'imipramine qui, le premier, est apparu dans le milieu des années 50. Elle est alors utilisée avec succès dans le traitement de la dépression. Elle dérive du noyau iminodibenzyle substitué sur l'azote par un radical aminopropyle. Sa structure chimique est représentée figure 11. La clomipramine est l'analogue 3-chloro de l'imipramine (78).

Figure 11 : formule développée de l'imipramine (87)



Similaire d'un point de vue structural, l'amitriptyline (figure 12) est apparue suite à des cas mortels de surdosage à l'imipramine. On avait cherché alors à développer des molécules moins toxiques mais possédant la même action antidépressive (87). C'est un dérivé du noyau dibenzocycloheptadiène.

Figure 12 : formule développée de l'amitriptyline (87)



Ce sont des poudres blanches dont le chlorhydrate est très soluble dans l'eau (155). Ce sont des bases faibles, à forme non ionisée liposoluble (78).

2.1.2 Pharmacocinétique

2.1.2.1 Absorption

Les antidépresseurs tricycliques sont rapidement absorbés *per os* (en 30 à 60 minutes) (182) et de façon presque complète (80 % chez le Chien) (51). Les taux plasmatiques maximaux sont alors atteints rapidement (78) mais, en raison d'un premier passage hépatique important, la biodisponibilité est réduite après l'administration orale par rapport à la voie parentérale (22 % chez le Chien (51)). Lors de surdosage, les propriétés anticholinergiques des tricycliques ralentissent la vidange gastrique et le péristaltisme intestinal, prolongeant ainsi l'absorption (182).

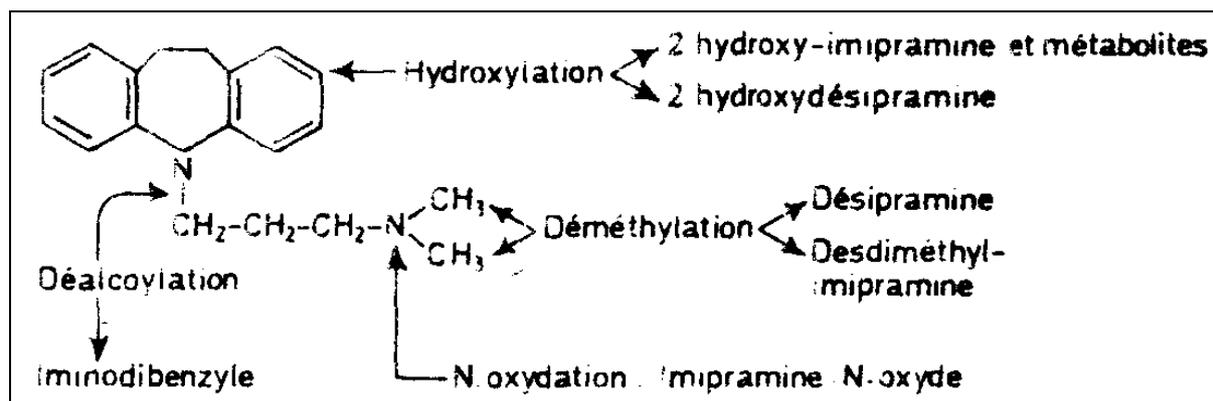
2.1.2.2 Distribution

Les antidépresseurs tricycliques sont largement fixés aux protéines plasmatiques (α -globulines) (> 97 % chez le Chien (51)). Le volume de distribution est élevé chez l'Homme (10 à 50 l/kg (81)) mais un peu plus faible chez le Chien (3.8 l/kg (51)). Ces molécules sont distribuées largement dans tous les tissus en raison de leur nature lipophile (182). Cependant, elles ont une affinité particulièrement importante pour les cellules myocardiques, les hépatocytes, le tissu pulmonaire et le cerveau au niveau du système limbique (87). Les taux plasmatiques sont assez variables selon les individus, tant chez l'Homme que chez l'Animal (78).

2.1.2.3 Biotransformations

Les antidépresseurs tricycliques sont métabolisés dans le foie par plusieurs voies. Ils peuvent ainsi subir une déméthylation, une hydroxylation en 2 avec glycuconjugaison ou sulfoconjugaison ultérieures, une N-oxydation et une perte de la chaîne latérale (voir figure 13 (155)).

Figure 13 : Métabolisme de l'imipramine et de la désipramine (155)



Chez l'Homme, le foie joue un rôle majeur dans la métabolisation des antidépresseurs imipraminiques : captation (effet de premier passage) puis biotransformation intense. Le métabolite principal de l'imipramine est la desméthylimipramine ou désipramine, composé actif dont la demi-vie est un peu plus longue que la molécule mère. L'hydroxylation de ces deux molécules donne naissance à d'autres métabolites actifs. Leur inactivation se fait par conjugaison avec l'acide glycuronique ce qui aboutit à des composés hydrosolubles. Le métabolisme de la clomipramine chez l'Homme est très proche de celui de l'imipramine : le métabolite principal est alors la desméthylclomipramine de demi-vie également plus longue que le composé mère (et avec des taux plasmatiques supérieurs) (177).

Les antidépresseurs tricycliques et leurs différents métabolites subissent un cycle entéro-hépatique (43).

Des auteurs ont récemment étudié le métabolisme de la clomipramine chez le Chien (78, 96, 97). Il s'avère que la pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques pour les deux espèces sont très proches, mis à part au niveau des demi-vies (voir paragraphe suivant) et des proportions relatives métabolite principal-molécule mère. Par exemple, contrairement à ce qui se passe chez l'Homme, la concentration en desméthylclomipramine chez le Chien est inférieure à la concentration en clomipramine (clomipramine/desméthyl. = 3/1 chez le Chien contre 1/2.5 chez l'Homme). Il semblerait que la conversion enzymatique de la clomipramine en desméthylclomipramine dans le foie soit moins efficace chez le Chien (97).

2.2.2 Pharmacocinétique

2.2.2.1 Absorption

Après administration orale, le chlorhydrate de sélégiline est rapidement absorbé. La biodisponibilité orale varie entre 65 et 95 % chez le Chien (51). Chez l'Homme, le T_{max} varie de 0.5 à 2 h (177).

La toloxatone est également rapidement absorbée. La biodisponibilité est comprise entre 50 et 62 % chez l'Homme. Elle atteint son T_{max} cérébral en 7.5 minutes chez l'Animal (127).

2.2.2.2 Distribution

En raison de sa forte lipophilie, la sélégiline se distribue rapidement dans les tissus. Elle franchit la barrière hémato-encéphalique. Chez l'Homme, le volume de distribution est d'environ 5 l/kg et le taux de fixation protéique est d'environ 94 % (177).

En revanche, la toloxatone est un I.M.A.O moins liposoluble à faible liaison protéique (seulement 30 %), son volume de distribution est aussi plus limité (1.31 l/kg) (127).

2.2.2.3 Biotransformations

La sélégiline est fortement transformée dans le foie. Elle est ainsi rapidement métabolisée en N-déméthylsélégiline, L-amphétamine et L-méthamphétamine. A la dose thérapeutique recommandée chez le Chien, ces métabolites semblent dépourvus d'activité pharmacologique (51). Cependant, leur part dans le mécanisme d'action de la sélégiline fait l'objet de controverses (127). Ces composés sont ensuite transformés en dérivés parahydroxylés pharmacologiquement inactifs (177).

La toloxatone est transformée en métabolites inactifs (177).

2.2.2.4 Elimination

Chez l'Homme, la sélégiline est excrétée principalement dans les urines mais aussi dans les fèces. Elle est éliminée sous forme inchangée mais surtout sous forme métabolisée. Sa demi-vie d'élimination est courte (0.5 heure) mais celle de ses principaux métabolites est variable. Elle est en moyenne de 2.5 heures pour le desméthylsélégiline, de 18 heures pour la L-amphétamine et de 21 heures pour la méthylamphétamine.

L'élimination de la toloxatone est essentiellement urinaire (80 % chez l'Homme). La demi-vie varie de 1 heure à 2 heures 30 minutes et la totalité de la dose administrée est éliminée en moins de 12 heures (177).

2.3 Les non tricycliques, non I.M.A.O

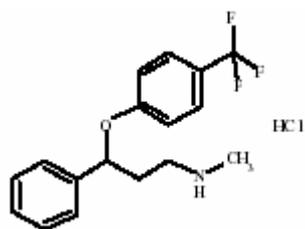
Les non tricycliques, non I.M.A.O forment une classe d'antidépresseurs très utilisée en psychiatrie humaine mais aussi vétérinaire. Quatre de ces composés sont couramment prescrits en clinique, sous forme de chlorhydrate, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, et sous forme de maléate, la fluvoxamine (le plus récent) (figures 15 et 16). Ce sont tous des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ou I.S.R.S (voir mécanisme d'action des antidépresseurs). Ce sont les deux premiers que l'on retrouve le plus fréquemment dans les cas d'intoxications animales (C.A.P.A.A). Ces composés ont en commun leur mode d'action. Cependant, ils sont tous différents d'un point de vue structural et diffèrent donc dans leur pharmacocinétique.

2.3.1 Structure et propriétés

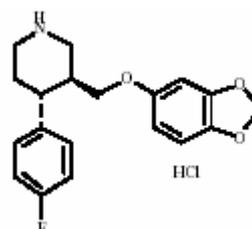
Le chlorhydrate de fluoxétine est une molécule originale, sans analogie chimique et sans rapport de structure avec les antidépresseurs tricycliques ou autres. Sa dénomination chimique est le chlorhydrate de (+/-) N-méthyl-3-phényl-3-((α,α,α -trifluoro-p-tolyl)-oxyl)-propylamine. C'est une phénylpropylamine à chaîne linéaire dont la formule développée est représentée figure 15. Son poids moléculaire est de 345,79. Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline de couleur blanche ou blanc cassé, soluble dans l'eau à la concentration de 50 mg/mg à 25°C (65).

Le chlorhydrate de paroxétine se présente sous la forme d'une poudre blanche ou blanchâtre, soluble dans l'eau (8 mg/ml) et dans les solutions physiologiques (1 mg/ml), mais surtout dans l'éthanol (> 200 mg/ml). Il se conserve à température ambiante et à l'abri de la lumière directe (54).

Figure 15 : Formules de la fluoxétine et de la paroxétine (54, 65)



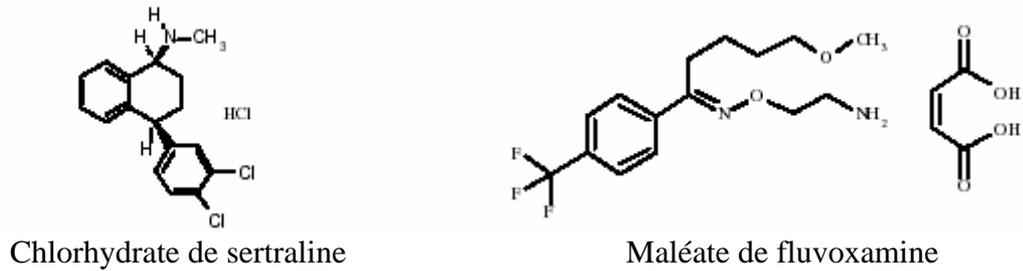
Chlorhydrate de fluoxétine



Chlorhydrate de paroxétine

Le chlorhydrate de sertraline se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, légèrement soluble dans l'eau (3.8 mg/ml à pH 5.3 ; 0.6 mg/ml à pH 7.2), dans l'isopropylalcool, modérément soluble dans l'alcool. Il se conserve à l'abri de l'humidité à une température inférieure à 30°C (120).

Figure 16 : Formules de la sertraline et de la fluvoxamine (120)



2.3.2 Pharmacocinétique

2.3.2.1 Absorption

Les I.S.R.S sont rapidement absorbés *per os*. Dans des essais concernant la fluvoxamine chez le Chien, les pics plasmatiques ont été atteints en 2 à 4 heures après l'ingestion (28). Chez l'Homme, la fluoxétine est résorbée à 85 % dès la deuxième heure après administration à jeun, la présence d'un bol alimentaire entraînant un retard de 30 minutes environ (Aronoff *et al*, 1984 d'après 127).

2.3.2.2 Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est importante (autour de 95 % en général excepté pour la fluvoxamine liée à 77 %) (182). Le volume de distribution est élevé chez l'Homme, en particulier pour la fluoxétine (20 à 45 l/kg) (177).

2.3.2.3 Biotransformations

Leur métabolisme est intense et hépatique. La fluoxétine est déméthylée en un métabolite actif, la norfluoxétine qui est également un I.S.R.S. Les principaux métabolites de la paroxétine, issus de réaction d'oxydation et de méthylation, sont par contre très peu actifs. Il en est de même pour les métabolites de la fluvoxamine. Le métabolite le plus important de la sertraline est la desméthylsertraline. Cette dernière est 8 à 10 fois moins active *in vitro* que la sertraline et est pratiquement inactive *in vivo* chez l'Animal (158, 177).

2.3.2.4 Elimination

Chez l'Homme, l'élimination de la fluoxétine et de la norfluoxétine se fait aux deux tiers par les reins. Leurs demi-vies après administrations répétées varient respectivement de 2 à 7 jours et de 4 à 15 jours (177). Chez le Chien, ces valeurs sont plus courtes puisqu'on relève une demi-vie de 20 à 24 heures pour la fluoxétine (28, 182).

L'élimination de la paroxétine s'effectue presque entièrement sous forme métabolisée, pour deux tiers dans les urines et pour un tiers dans les fèces. Sa demi-vie est très variable et est en moyenne de 24 heures chez l'Homme et de 20 heures chez le Chien (177, 182).

Les métabolites issus de la sertraline chez l'homme sont éliminés en quantités égales dans les selles et dans les urines. Seule une fraction négligeable (<0.2 %) de sertraline est excrétée par le rein sous forme inchangée. Sa demi-vie est de 26 heures dans les deux espèces (177, 182).

Après transformation, la fluvoxamine est éliminée par le rein. Sa demi-vie est de 16 heures (177).

3 Pharmacodynamie (65, 127)

3.1 Mécanisme d'action général des antidépresseurs (figure 17)

Les antidépresseurs agissent en augmentant la concentration synaptique des monoamines. Pour cela, différents mécanismes peuvent intervenir. Ainsi, les antidépresseurs peuvent **augmenter la libération du neurotransmetteur** ou bien **inhiber la recapture des monoamines**, mais aussi **inhiber le catabolisme enzymatique**. Il convient d'ajouter à cela des effets anticholinergiques qui expliqueront certaines applications thérapeutiques et nombre d'effets indésirables.

3.1.1 Augmentation de la libération de la sérotonine

Elle est surtout due à l'action inhibitrice des antidépresseurs sur les autorécepteurs 5HT-1. En effet, il existe de nombreux récepteurs sérotoninergiques dont cinq types ont été identifiés ; ils sont désignés par les sigles 5HT-1, 2, 3, 4, 5. La stimulation des récepteurs 5HT-1 présynaptiques entraîne une diminution de la libération de la sérotonine.

3.1.2 Inhibition de la recapture des monoamines

C'est un des mécanismes d'action majeurs des antidépresseurs. De façon générale, les molécules anciennes inhibent de manière analogue les différents systèmes monoaminergiques. En revanche, des composés plus récents comme la fluoxétine ou l'amineptine, agissent assez spécifiquement sur le recaptage. La fluoxétine a une action spécifique sur la recapture de la sérotonine ; in vitro, il faut multiplier les doses par 100 pour observer une inhibition de la recapture des autres monoamines.

L'inhibition de la recapture de la sérotonine se fait par action sur les récepteurs 5HT(-1 et-2), celle de la noradrénaline s'exerce sur les récepteurs alpha-2, enfin les inhibiteurs du recaptage de la dopamine agissent en inhibant les récepteurs D2.

L'inhibition du recaptage des monoamines apparaît être un bon critère de classement de la plupart des antidépresseurs selon les monoamines concernées. Cette approche permet d'établir une nouvelle classification qui distingue cinq groupes :

- les antidépresseurs inhibant spécifiquement le recaptage de la sérotonine (I.S.R.S) comme la fluoxétine et la fluvoxamine
- les antidépresseurs inhibant le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline dont :
 - un sous-groupe avec prédominance des effets sérotoninergiques ; c'est essentiellement le cas de la clomipramine
 - un sous-groupe mixte comprenant l'amitriptyline, l'imipramine et la trazodone
 - un sous-groupe avec prédominance des effets noradrénergiques comme la désipramine
- les antidépresseurs inhibant spécifiquement le recaptage de la noradrénaline comme la minasérine qui est en outre un antidépresseur tétracyclique

- les antidépresseurs inhibant spécifiquement le recaptage de la dopamine, seule l'amineptine étant utilisée en thérapeutique

A ces quatre groupes vient s'ajouter celui des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine-oxydase (I.M.A.O).

3.1.3 Inhibition du catabolisme enzymatique des monoamines (I.M.A.O)

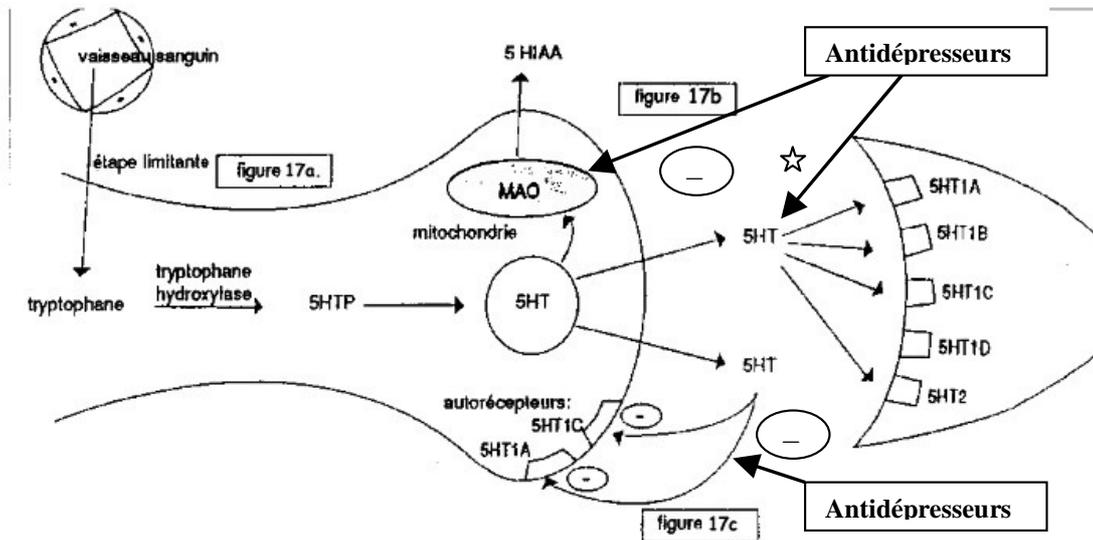
L'inhibition des enzymes responsables du catabolisme des monoamines est le troisième type d'action possible. Ces enzymes, appelées monoamines-oxydases (MAO), sont des flavoprotéines qui jouent un rôle très important dans l'inactivation des amines endogènes et exogènes (désamination oxydative). Les MAO sont nommées A ou B selon le substrat préférentiel de l'enzyme concernée (A pour la sérotonine et B pour la phényléthylamine) ; cependant, les deux types de MAO sont aussi capables de désaminer d'autres amines comme la dopamine ou la noradrénaline. On retrouve des MAO dans différents types de neurones (plutôt MAO-A), dans la substance gliale (plutôt MAO-B), le foie, les reins, le cœur ou encore différents muscles lisses mais ils sont tout d'abord actifs au niveau du système nerveux. Les I.M.A.O spécifiques (les plus récentes) vont donc exercer leur action soit sur les MAO-A, comme la toloxatone, soit sur les MAO-B, comme la sélégiline ; cette spécificité s'annule cependant à dose élevée et tous les I.M.A.O deviennent alors mixtes. La liaison des I.M.A.O avec l'enzyme peut être réversible (toloxatone) ou irréversible (sélégiline). Il faut noter que des I.M.A.O irréversibles et non spécifiques sont également présents sur le marché (nialamide et iproniazide).

3.2 Particularités selon la famille

Antidépresseurs tricycliques :

En compétition avec les antagonistes des récepteurs de l'histamine, ils produisent un effet quinidine-like sur le myocarde (diminution de la vitesse de conduction cardiaque) et sont responsables d'effets anticholinergiques mimant les effets de l'atropine (87) (inhibition des récepteurs muscariniques (8)).

Figure 17 : Schéma d'une synapse sérotoninergique et mécanismes d'action des antidépresseurs (65)



Synthèse de la sérotonine (5HT) :
 - la sérotonine provient de la circulation sanguine où il est en faible concentration. Cette disponibilité du tryptophane constitue l'étape limitante pour la synthèse de la sérotonine;
 - le tryptophane est hydroxylé en 5-hydroxytryptamine (5HTP) par la tryptophane hydroxylase;
 - la 5HTP est transformée en sérotonine (5HT).

Dégradation de la sérotonine (5HT) :
 - la 5HT est dégradée par une enzyme

mitochondriale, la monoamine-oxydase (MAO), en acide 5-hydroxytryptamine indol acétique (5HTAA)

Figure 17c : récepteurs de la sérotonine (5HT) :

- les récepteurs postsynaptiques sont divers. Ils permettent la transmission de l'information aux neurones postsynaptiques (5HT1A, 5HT1B, 5HT1C, 5HT1D, 5HT2) ;
- les récepteurs présynaptiques ou autorécepteurs permettent une régulation de la sécrétion de la sérotonine par elle-même. C'est un rétrocontrôle négatif (5HT1A, 5HT1C)

Figure 17a :
 - l'étape limitante est la conversion du tryptophane en 5HTP par la tryptophane hydroxylase;
 - la 5HTP est transformée en sérotonine (5HT)

Figure 17b :
 - les antidépresseurs inhibent le recaptage de la sérotonine

☆ = inhibition du recaptage

3.3 Propriétés pharmacologiques

Les propriétés pharmacologiques des antidépresseurs ainsi que leurs conséquences cliniques chez l'Homme sont regroupées dans le tableau VIII.

Tableau VIII: Propriétés pharmacologiques des antidépresseurs et leurs conséquences cliniques chez l'Homme (65)

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	CONSEQUENCES CLINIQUES
Inhibition de la recapture de la sérotonine	Effet antidépresseur (mécanisme invoqué)
Inhibition de la recapture de la noradrénaline	Effet antidépresseur (mécanisme invoqué) Tremblements Tachycardie Troubles de l'érection et de l'éjaculation Inhibition des effets anti-hypertenseurs de la guanidine et du guanadrel Augmentation des effets vasopresseurs de la noradrénaline
Inhibition de la recapture de la dopamine	Effet antidépresseur Aggravation des psychoses Stimulation psychomotrice - effet antiparkinsonien
Blocage des récepteurs sérotoninergiques 5HT ₁	Effet inconnu
Blocage des récepteurs sérotoninergiques 5HT ₂	Troubles de l'éjaculation Hypotension Atténuation des migraines
Blocage des récepteurs muscariniques	Troubles de l'accommodation Sécheresse buccale Tachycardie sinusale Constipation Rétention urinaire Troubles de la mémoire
Blocage des récepteurs H ₁	Potentialisation des médicaments qui dépriment le système nerveux central Sédation, somnolence Prise de poids Hypotension
Blocage des récepteurs α-1-noradrénergiques	Potentialisation des effets anti-hypertenseurs de la prazosine (α-1-bloquants) Hypotension orthostatique Vertiges Tachycardie réflexe

Sur le plan psychiatrique, on considère que les antidépresseurs peuvent posséder trois types d'effets : un effet **psychotonique** (stimulant), un effet **sédatif** et un effet **thymoanaleptique** (qui « redresse l'humeur dépressive »).

Ces différentes propriétés sont plus ou moins marquées pour les composés actuellement disponibles. Les résultats cliniques semblent varier assez considérablement selon les espèces. Ainsi, la miansérine est-elle considérée comme sédatrice chez l'Homme, tandis qu'elle est principalement psychotonique chez le Chien. A titre indicatif, la classification thérapeutique des antidépresseurs adaptée à l'espèce canine (tableau IX) permet de guider le choix du praticien. Cependant, c'est la dominante symptomatologique qui doit faire orienter vers la recherche d'une régulation de tel ou tel système neurotransmetteur. Chez le Chien, ce sont les I.S.R.S et la sélégiline qui possèdent le pouvoir thymoanaleptique le plus rapide et le plus marqué.

Tableau IX : Classification thérapeutique des antidépresseurs de Loo et Zarifian adaptée au Chien selon Pageat (127)

	pôle psychotonique
↑	
antidépresseurs psychotoniques	Survector N.D. Pragmarel N.D. Athymil
antidépresseurs intermédiaires	Vivalan N.D. Laroxyl N.D. E828-C (Sanofi) Deprenyl N.D. Ludiomil N.D. Floxyfral N.D. Concordine N.D.
antidépresseurs sédatifs	Prozac N.D. Timaxel N.D. Surmontil N.D. Anafranil N.D. Tofranil N.D.
↓	
	pôle sédatif

Certains antidépresseurs possèdent aussi des propriétés **noo-analeptiques**. Cela signifie qu'ils stimulent les mécanismes cognitifs, facilitant ainsi les apprentissages et l'acquisition ou la récupération des habiletés sociales.

La plupart des antidépresseurs ont une **action sur le sommeil**. Ils exercent, dans leur ensemble, une action inhibitrice sélective sur le sommeil paradoxal (surtout imipramine, clomipramine et I.M.A.O). Cette propriété est intéressante dans le traitement de la narcolepsie-cataplexie.

Enfin, il faut signaler les propriétés **anticholinergiques** des antidépresseurs tricycliques. Bien qu'elles soient surtout à l'origine d'effets indésirables, ces propriétés peuvent avoir un intérêt en thérapeutique (contrôle des mictions émotionnelles).

4 Indications et posologie

4.1 Chez l'Homme (177)

L'indication principale de la plupart des antidépresseurs chez l'Homme est, comme leur nom l'indique, les états dépressifs. Certains sont également utilisés dans le traitement de l'énurésie ou des peurs paniques. La sélégiline est principalement utilisée chez l'Homme dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les principales indications et posologies de chacun des antidépresseurs étudiés sont citées ci-dessous.

- Clomipramine : épisodes dépressifs majeurs et TOC : 75 à 150 mg/j, énurésie infantile : 10 à 30mg/j ce qui correspond à 0.5 à 1 mg/kg/j, prévention de certains troubles phobiques (agoraphobie avec accès de panique...) : 20 à 150 mg/j.
- Amitriptyline : épisodes dépressifs majeurs : 75 à 150 mg/j, algies rebelles : 75 à 150 mg/j, énurésie infantile (> 6 ans) : 10 à 50 mg/j.
- Imipramine : idem.

Les tricycliques sont également utilisés en Europe en tant qu'anti-arythmiques et anti-histaminiques (87).

- Sélégiline : Traitement de la maladie de Parkinson en association ou non avec la lévodopa : 5 à 10 mg/j.
- Toloxatone : épisodes dépressifs majeurs caractérisés.
- Fluoxétine : épisodes dépressifs majeurs : 20 à 60 mg/j et TOC : 20 mg/j.
- Paroxétine : épisodes dépressifs majeurs et TOC : 20 à 60 mg/j.
- Sertraline : épisodes dépressifs majeurs et TOC : 50 à 200 mg/j.
- Fluvoxamine : épisodes dépressifs majeurs : 100 à 300 mg/j.

Le tableau X présente les noms déposés des molécules étudiées ainsi que les différentes présentations existant sur le marché.

Tableau X : Principales spécialités et présentations disponibles sur le marché (177)

MOLECULES	NOMS DEPOSES	PRESENTATIONS DISPONIBLES
Amitriptyline	ELAVIL	cp à 10, 25 mg (boite de 60)
	LAROXYL	cp à 25 (et.de 60), à 50 mg (et.de 20), sol.buv.40 mg/ml (fl.de 20ml), sol.inj. à 50mg/2ml (boite de 12 amp.)
Clomipramine	ANAFRANIL	cp à 10 (b.de 60, plq de 10), 25 (b.de 50, plq.de 10), 75 mg (b.de 20, plq.de 10), sol.inj.à 25mg/2ml (b.de 5 amp.de 2ml)
Fluoxétine	PROZAC	gél.et cp à 20mg (b.de 14, b.de 28), sol. buv.à 20mg/ml (fl.de 70ml)
Fluvoxamine	FLOXYFRAL	cp à 50 mg (b.de 30), à 100 mg(b.de 15)
Imipramine	TOFRANIL	cp à 10 et 25 mg (b.de 60, plq.de 10)
Paroxétine	DEROXAT	cp à 20mg (b.de 14), sus.buv.à 20mg/ml (flacon de 150ml)
Sélégiline	DEPRENYL, SELEGILINE	cp à 5 mg (boite de 30)
Sertraline	ZOLOFT	gélule à 50 mg (boite de 28)
Toloxatone	HUMORYL	gélule à 20 mg (boite de 30)

4.2 Chez l'Animal (62, 127)

Traitement des états dépressifs :

C'est également l'indication majeure des antidépresseurs chez l'Animal. Plus précisément, on utilisera des antidépresseurs possédant des effets sédatifs (clomipramine, imipramine,...) chez les animaux dont le tableau dépressif est caractérisé par des réactions émotionnelles exacerbées et gênantes (dépressions chroniques de l'adulte et sujet âgé). Au contraire, les antidépresseurs les plus psychotoniques comme la fluvoxamine, la toloxatone, la miansérine ou l'amineptine seront prescrits dans les états dépressifs dominés par une forte inhibition et par un déficit majeur des conduites sociales et du comportement exploratoire (dépressions du jeune âge ou réactionnelles de l'adulte). La sélégiline se comporte comme une molécule polyvalente.

Traitement des anxiétés permanentes :

Seuls les antidépresseurs permettent de traiter les anxiétés de stade 2 et 3. Au stade 2, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine seront les plus intéressants (clomipramine, fluvoxamine). Au stade 3, c'est la sélégiline qui constitue le meilleur traitement.

Traitement des états d'hyperattachement :

D'une façon générale, tous les antidépresseurs sont actifs sur l'hyperattachement. Cependant, compte-tenu de l'aspect hautement productif du tableau clinique, les molécules psychostimulantes sont souvent inutilisables. La clomipramine et la sélégiline sont les deux molécules les plus adaptées. De plus, la première permet de régulariser les troubles mictionnels tandis que la seconde jugule l'agitation et les troubles digestifs.

Traitement des déficits cognitifs du chien âgé :

La clomipramine et la sélégiline permettent de réorganiser et de récupérer les compétences de l'animal tout en améliorant son humeur (propriétés noo-analeptiques et thymoanaleptiques). La clomipramine s'avère supérieure dans le traitement de la dépression d'involution tandis que la sélégiline entraîne une meilleure stabilisation dans les dysthymies du chien âgé.

D'autres indications sont plus anecdotiques. C'est le cas par exemple du traitement de la narcolepsie-cataplexie, syndrome dans lequel ce sont les propriétés anti-sommeil paradoxal des antidépresseurs qui sont utilisées (126).

L'ensemble des posologies des antidépresseurs étudiés chez l'Animal sont regroupées dans le tableau XI (62, 127). Il faut noter que deux antidépresseurs possèdent une présentation vétérinaire ; il s'agit de la clomipramine (CLOMICALMND) et de la sélégiline (SELGIANND). Ce sont logiquement les deux antidépresseurs les plus utilisés chez l'Animal.

Tableau XI : Posologies des principaux antidépresseurs chez le chien et le chat (62, 127)

MOLECULES	POSOLOGIES	
	CHIEN (127)	CHAT (62)
Amitriptyline	2 à 6 mg/kg en 2 pq	-
Clomipramine	1 à 4 mg/kg en 2 pq	0,5 à 2 mg/kg
Fluoxétine	0,5 à 2 mg/kg en 1 pq	0,5 à 2 mg/kg
Fluvoxamine	0,5 à 4 mg/kg en 2 pq	-
Imipramine	0,5 à 2 mg/kg en 2 pq	0,5 à 1 mg/kg
Sélégiline	0,5 à 1 mg/kg en 1 pq	-
Toloxatone	2 à 5 mg/kg en 2 pq	-

5 Etude toxicologique

5.1 Circonstances de l'intoxication

Dans la majorité des cas, les cas d'intoxication font suite à des ingestions accidentelles de comprimés par l'animal. Cependant, il arrive également que le propriétaire (ou même le vétérinaire) se trompe lors du traitement d'un animal atteint de troubles du comportement. Enfin, certains propriétaires veulent réduire l'anxiété de leurs animaux en leur administrant des antidépresseurs. Toutefois, l'emploi de benzodiazépines est alors plus fréquent. Tous les appels au C.A.P.A.A intéressant des antidépresseurs ne touchent que l'espèce canine. Près de 18 % des praticiens se rappelant de cas d'intoxications par les médicaments humains citent des psychotropes de façon générale. Parmi eux, 23 % (4 % des vétérinaires ayant eu des cas) précisent le psychotrope concerné comme antidépresseur. Ils rapportent alors essentiellement des cas d'intoxication canine, mais aussi féline même si ces derniers sont moins nombreux.

5.2 Principes actifs concernés, dose ingérée et dose toxique

Les cas du C.A.P.A.A concernent la clomipramine (ANAFRANILND), l'amitriptyline (LAROXILND) et la paroxétine (DEROXATND). La dose ingérée est d'environ 10 mg/kg pour le premier cas, 4 mg/kg pour le second et 1.5 mg/kg pour le dernier. Aucun cas n'a entraîné de symptômes. Dans les réponses aux questionnaires, les antidépresseurs cités sont l'imipramine (TOFRANILND) et la fluoxétine (PROZACND) ; les doses ingérées ne sont pas précisées. Les doses toxiques chez l'Homme et le Chien sont relevées dans le tableau XII (28, 30, 43, 60, 76, 182).

Tableau XII : Antidépresseurs principaux : doses toxiques chez l'Homme et chez le Chien et doses létales 50 dans l'espèce canine (28, 30, 43, 60, 76, 182)

	DT adulte (41, 74)	DT enfant (41, 74)	DT chien (177, 28)	DL50 chien (28)	Cas mortels (28)
Amitriptyline	500 mg	5 mg/kg	-	50 mg/kg SC	-
Clomipramine	500 mg	5 mg/kg	20 mg/kg	100 mg/kg PO	-
Fluoxétine	120 mg PO	-	>14 mg/kg PO	> 100 mg/kg	50 mg/kg pendant 11 mois
Fluvoxamine	1 g PO	-	10 mg/kg PO	> 450 mg/kg	
Imipramine	500 mg	5 mg/kg	15 mg/kg	-	100mg/kg PO, 20 mg/kg IV
Paroxétine	280 mg PO	-	3 mg/kg PO	-	-
Sertraline	1.4 g PO	250 mg PO	10 mg/kg PO	-	-
Toloxatone	3 g	-	20 mg/kg/j pdt 90 j	-	-

Chez l'Homme comme chez l'Animal, le risque est surtout important dans les cas d'intoxications aux antidépresseurs tricycliques. En effet, ce sont ces molécules qui entraînent le plus de complications à une dose assez proche de la dose thérapeutique. La toxicité varie grandement selon la molécule concernée. La dose orale toxique de la plupart des tricycliques est 15 mg/kg ; cependant, la dose létale par voie sous-cutanée de l'amitryptiline est de 50 mg/kg et la dose létale de la clomipramine *per os* est de 100 mg/kg (182). Les présentations humaines d'antidépresseurs s'adaptant assez bien aux doses thérapeutiques chez les carnivores domestiques, dans la plupart des cas, quelques comprimés suffisent à l'observation de symptômes. Ainsi, pour un chien de 10 kg, 20 mg/kg de clomipramine correspondent à seulement 2 comprimés et demi d'Anafranil 75 mg.

Les intoxications humaines graves concernant les autres antidépresseurs sont souvent dues à des mélanges de composés comportant des tricycliques, ce qui aggrave bien entendu le tableau clinique (tentatives de suicide). Chez l'Animal, il y a peu de mélange et donc moins de tableau très grave. Les cas mortels sont en pratique très rarement observés. La paroxétine et la fluoxétine peuvent produire un abattement chez le Chien pour une dose de 1 mg/kg *per os* mais la dose létale de fluoxétine est supérieure à 100 mg/kg (Stark *et al*, 1985 d'après 182)

5.3 Symptômes et pathogénie de l'intoxication

Le tableau clinique sera décrit chez le Chien, seul animal présent dans la bibliographie. On peut noter qu'il se rapproche des signes observés chez l'Homme.

5.3.1 Les antidépresseurs tricycliques

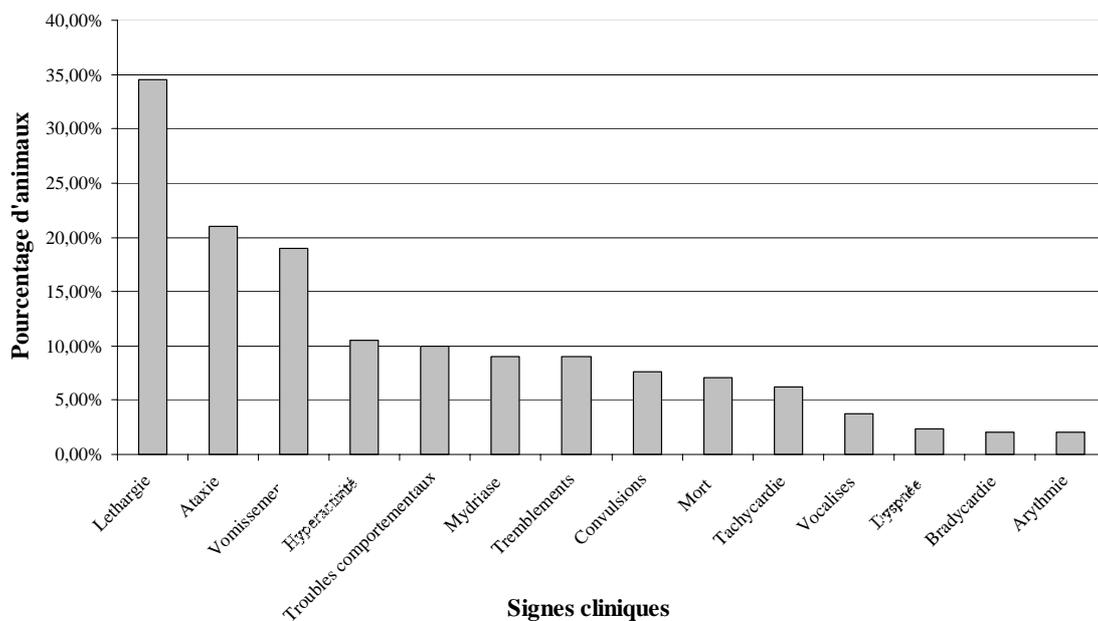
Les signes cliniques d'un surdosage en antidépresseurs tricycliques apparaissent à partir de 30 minutes après l'ingestion, et la mort peut survenir en une à deux heures si le patient n'est pas traité.

Les antidépresseurs tricycliques ont des effets toxiques prononcés sur le système cardio-vasculaire, le système parasymphatique et le système nerveux central. Dans l'ordre, les signes les plus fréquents sont d'abord une **léthargie** et une ataxie, puis des vomissements, de l'**hyperactivité**, des troubles du comportement, une **mydriase**, des tremblements, des convulsions, une **tachycardie**, des vocalises, de la dyspnée, une bradycardie, et des arythmies cardiaques (figure 18 (87)). On peut observer également une **vasodilatation**, une hypotension ainsi que des œdèmes pulmonaires (126).

La plupart de ces signes sont dus aux effets anticholinergiques des tricycliques : en plus des signes déjà décrits (en gras dans le texte), on peut citer de l'hyperthermie, de la rétention urinaire, une diminution du péristaltisme et des sécrétions, de l'appréhension, des convulsions, un coma et un arrêt respiratoire. Cependant ces effets ne sont que rarement responsables de la mort de l'animal lorsqu'elle survient.

En fait, c'est l'effet quinidine-like sur le système cardio-vasculaire qui met le plus en danger la vie de l'animal. En effet, comme la quinidine, les tricycliques stabilisent les membranes au niveau moléculaire (en inhibant l'action de la pompe sodium-potassium au niveau des nerfs, des muscles squelettiques et des cellules myocardiques). L'effet stabilisant de membrane est alors responsable d'une augmentation de la période réfractaire, d'une diminution de la vitesse de conduction et de la diminution de l'automatisme cardiaque (augmentation des intervalles PR, QT et de la largeur des QRS). Tout ceci peut aboutir à des arythmies ventriculaires pouvant donner des fibrillations ventriculaires. L'hypotension sévère qui peut être constatée est due à cet effet stabilisant de membrane mais aussi à une vasodilatation (effet α -adrénergique direct des tricycliques à fortes doses) et à une bradycardie (épuisement du stock de noradrénaline). Cette hypotension peut être également suivie d'un arrêt cardiaque (87).

Figure 18 : Répartition des symptômes d'intoxication par les tricycliques chez les animaux de compagnie (87)



5.3.2 Les I.M.A.O

Lors de surdosage en I.M.A.O, l'inhibition des monoamines oxydases s'effectue au niveau du système nerveux mais aussi dans les autres tissus (cf 3.1.3) comportant des M.A.O (foie, reins, intestins, plaquettes et placenta). Les symptômes sont habituellement observés en 1 à 2 heures mais le délai d'apparition peut être de 12 à 24 heures (182).

Les premiers signes de surdosage chez le Chien de la sélégiline par exemple sont une hypersalivation et des vomissements (constatés sporadiquement à 5 fois la dose thérapeutique pendant 3 mois). Il faut noter que les I.M.A.O peuvent agir sur la sécrétion de prolactine et interférer avec la lactation (51). Les intoxications peuvent être plus importantes (disparition de la spécificité à forte dose) et produire une hypo ou au contraire une hypertension, une dépression, une ataxie, un coma, des convulsions, une dépression respiratoire, une hyperthermie, et un état de choc (182). Chez l'Homme, ils sont susceptibles de provoquer un syndrome sérotoninergique en cas d'association médicamenteuse, en particulier avec les I.S.R.S.

Ce sont les I.M.A.O irréversibles et non spécifiques (iproniazide et nialamide) qui ont la toxicité la plus importante car ils inhibent la dégradation intracérébrale de la sérotonine, de la tryptamine et des catécholamines et plusieurs semaines sont nécessaires après l'arrêt du traitement pour que les monoamine oxydases soient à nouveau synthétisées. Les I.M.A.O spécifiques sont moins dangereux. Lors de surdosage en toloxatone, les symptômes sont habituellement modérés ou absents chez l'Homme pour une dose de 3 g ; les formes graves sont surtout observées en cas d'association à d'autres antidépresseurs, même si ces derniers sont administrés à dose thérapeutique (76).

5.3.3 Les non tricycliques, non I.M.A.O

Lors d'une intoxication par les I.S.R.S, on peut observer les signes cliniques suivants : léthargie ou agitation, vomissements, ataxie, tremblements, convulsions, hypertension et tachycardie. Ces symptômes sont dus à l'augmentation de la concentration en sérotonine dans le système nerveux central (182).

Les intoxications par les I.S.R.S seuls sont rarement graves. En effet, ils n'ont que peu ou pas d'effets sur les neurotransmetteurs autres que la sérotonine ; ils ont donc moins d'effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires que les tricycliques ou même les I.M.A.O (182). Pourtant, l'association avec d'autres médicaments peut, comme chez l'Homme, engendrer un syndrome sérotoninergique parfois mortel (43).

C Le phénobarbital

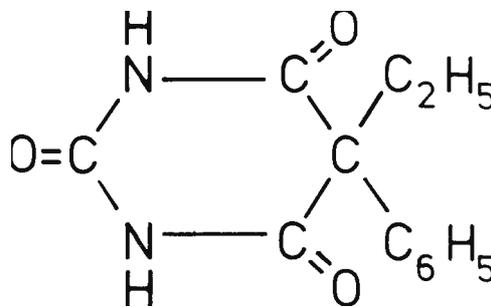
Le phénobarbital a été utilisé pour la première fois dans le traitement de l'épilepsie humaine en 1912. C'est un psycholeptique à action hypnotique de la famille des barbituriques. Aujourd'hui, c'est le seul barbiturique utilisé comme anti-épileptique car contrairement aux autres composés de cette famille, ses effets anti-épileptiques et ses effets sédatifs et hypnotiques s'expriment à des concentrations différentes (61).

1 Etude pharmaceutique et pharmacologique du phénobarbital

1.1 Structure et propriétés

Il s'agit du 5-Ethyl-5-phényl-2,4,6(1H,3H,5H) pyrimidinetrione.

Figure 19 : Formule du phénobarbital (61)



C'est un acide faible à dominante liposoluble qui se présente sous la forme d'une poudre blanche, cristalline, amère. Les barbituriques sont pratiquement insolubles dans l'eau mais leurs dérivés sodiques sont solubles dans l'eau (144).

1.2 Pharmacocinétique

1.2.1 Absorption

Chez le Chien, le phénobarbital est très bien absorbé après administration par voie orale (80-90 %). Le taux plasmatique maximum est alors obtenu en 4 à 8 heures pour certains auteurs (117) ou même en 2 à 4 heures pour d'autres (168). L'administration de nourriture en même temps que les comprimés diminue d'environ 10 % l'absorption du phénobarbital (168).

On peut noter que même si l'absorption est également bonne chez l'Homme, elle se fait plus lentement puisque les pics plasmatiques sont obtenus en seulement 8 à 12 heures (177).

1.2.2 Distribution

Le phénobarbital se distribue rapidement dans la plupart des tissus. Chez le Chien, environ 45 % du phénobarbital est lié aux protéines plasmatiques (48-51 % chez l'Homme) (Loscher, 1979 d'après (117)) et le volume de distribution est compris entre 0.6 et 0.7 L/kg (61). Chez le Cheval, le taux de fixation protéique n'est que de 15 % (98).

Chez le Cheval, Knox *et al* en 1991, rapportent une différence de demi-vie après une et plusieurs administrations (même étude : 6 même chevaux). En effet, alors que la demi-vie est d'environ 24 heures après une administration, elle passe à 11 heures en moyenne après plusieurs administrations. Comme chez le Chien, cette diminution de demi-vie est liée à l'augmentation de la clairance du phénobarbital lors d'administrations répétées. Ceci semble là aussi indiquer un phénomène d'induction des enzymes hépatiques avec augmentation du métabolisme lors de traitement prolongé (98).

On peut se rendre compte que la pharmacocinétique du phénobarbital dépend de plusieurs facteurs (individuels, environnementaux, durée du traitement...). Ces variations interdisent toute prédiction de la concentration sérique du phénobarbital sur la base de la posologie orale (55).

2 Pharmacodynamie du phénobarbital

2.1 Mécanisme d'action

L'action principale du phénobarbital est une action dépressive au niveau du cortex et de la substance réticulée. Cette activité dépressive centrale serait la conséquence d'une potentialisation des effets inhibiteurs du G.A.B.A. En effet, une étude sur les barbituriques (Mac Donald, Mac Lean, 1986 d'après (61)) a démontré cette stimulation de l'inhibition G.A.B.A. Aergique par ces derniers. En agissant sur les récepteurs membranaires G.A.B.A des neurones, ils augmentent la concentration intracellulaire de chlore entraînant une hyperpolarisation au niveau de la membrane cellulaire. Ceci élève ainsi le seuil d'excitation des neurones et prolonge le temps de récupération après excitation (32). Pour la plupart des auteurs, le mécanisme d'action du phénobarbital est ainsi explicité. Cependant, pour d'autres études, cet effet semble relativement faible dans le cas du phénobarbital et nécessite *in vitro* des concentrations plasmatiques dans la limite supérieure de ce que l'on a *in vivo* (61). Le phénobarbital s'oppose également à l'effet excitatoire de certains neurotransmetteurs (glutamate et picrotoxines) et diminue les flux de calcium à travers la membrane cellulaire (12). C'est un stabilisant de la membrane nerveuse.

Le phénobarbital inhibe également la phosphatase des cellules nerveuses et ainsi la synthèse des nucléoprotéines, des phospholipides cérébraux, de la phosphate coenzyme A et de l'acétylphosphate qui précèdent la synthèse de l'acétylcholine.

Il faut noter qu'en tant que barbiturique, le phénobarbital a la propriété d'augmenter l'excrétion biliaire et l'activité des enzymes hépatocytaires par biosynthèse accrue (induction enzymatique), il accélère donc le métabolisme des médicaments.

2.2 Propriétés pharmacodynamiques

En tant que barbiturique, le phénobarbital possède des propriétés anti-convulsivantes, sédatives et hypnotiques. Il est cependant le seul de sa famille à avoir un intérêt thérapeutique contre l'épilepsie. En effet, ses propriétés anti-épileptiques sont obtenues à basse posologie tandis que les autres propriétés sont, quant à elles, obtenues à plus forte posologie.

3 Indications et posologie

3.1 Chez l'Homme (177)

Le phénobarbital est surtout utilisé chez l'Homme dans le traitement des épilepsies partielles ou généralisées. La posologie est chez l'adulte de 2 à 3 mg/kg par jour en une seule prise au coucher, et chez l'enfant de 2 à 5 mg/kg. Il est également utilisé en association avec d'autres molécules dans le traitement des troubles légers du sommeil ou encore de l'anxiété.

Le tableau XIII résume les noms déposés, présentations et indications majeures des spécialités contenant du phénobarbital.

Tableau XIII : Noms déposés, présentations et indications majeures des spécialités humaines contenant du phénobarbital (177)

NOMS DEPOSES	PRESENTATIONS	INDICATIONS
Aparoxal	cp à 100 mg (étui de 20)	Epilepsie
Gardéнал	cp à 10 (ét.de 80), 50 (ét.de 30) 100 mg (ét.de 20) sol.inj.à 40 mg/2ml	
Alepsal	cp à 15, 50, 100, 150 mg (boite de 30 par plq.de 15)	
Anxoral	cp à 9,8 mg (bte de 50)	
Cardiocalm	cp à 20 mg (b.de 40, plq.de 10)	*Tr.légers du sommeil, tr.de l'éréthisme cardiaque, anxiété
Coquelusédal	suppo.à 20 et 30 mg (b.de 12)	aff.bronch.aiguës bénignes
Neuropax	cp à 10 mg (boite de 40)	*Tr.légers du sommeil, anxiété
Spasmidéнал	cp à 10 mg (boite de 50), suppo.à 60 mg (boite de 10)	
Sympaneurol	cp à 20 mg (b.de 20 et de 60)	
Spasmosédine	cp à 10 mg (boite de 40)	*Tr.légers du sommeil, tr.de l'éréthisme cardiaque

*Tr. = troubles.

3.2 Chez l'Animal

Comme chez l'Homme, l'indication majeure du phénobarbital chez l'Animal est le traitement de l'épilepsie. Il est utilisé surtout chez le Chien, mais est aussi administré à des chats ou des chevaux. Le traitement n'est mis en place que s'il y a plus d'une crise convulsive en 6 à 8 semaines. Il doit être donné par voie orale, à la posologie initiale de 2,5 mg/kg deux fois par jour chez le Chien (32), de 4 mg/kg deux fois par jour chez le Chat (36) et de 3 à 5 mg/kg une fois par jour chez le Cheval (123). En cas d'état de mal ou de crises groupées résistantes au diazépam, on peut injecter par voie veineuse 15 à 200 mg de phénobarbital par animal.

Comme le montre l'étude de sa pharmacocinétique, le métabolisme du phénobarbital est très variable selon les individus. Le nombre de mg/kg que reçoit un patient, homme ou animal, n'a donc aucune valeur. Seule la concentration sanguine permet de savoir si le phénobarbital est utilisé de façon appropriée ou non. La phénobarbitalémie se mesure au moins trois semaines après le début du traitement ou l'augmentation de la posologie. La fourchette thérapeutique est comprise entre 20 et 40 µg/ml chez les carnivores domestiques (61), entre 10 et 40 µg/ml chez le Cheval (123) et entre 15 à 30 µg/ml chez l'Homme (177). Il faut noter que les valeurs de transaminases et des phosphatases alcalines peuvent augmenter de 4 à 50 fois alors que la fonction hépatique reste normale ; il ne faut pas conclure à une hépatopathie s'il n'y a ni diminution de la synthèse en albumines, ni augmentation des acides biliaires ou du cholestérol (32).

4 Etude toxicologique

4.1 Circonstances de l'intoxication

Les cas concernant le phénobarbital représente 2.3 % des appels au C.A.P.A.A. Il s'agit de 2 chiens et d'un chat sous traitement anti-épileptique et présentant des symptômes de surdosage au phénobarbital.

Quelques vétérinaires (près de 3 %) rapportent également des cas d'intoxication au phénobarbital. Il s'agit d'animaux sous traitement mais aussi de cas d'ingestions accidentelles. Un vétérinaire signale par exemple, le cas d'un chiot labrador tombé dans le coma suite à l'ingestion d'une plaquette de gardénil.

La toxicité chronique du phénobarbital est essentiellement hépatique. En 1991, Dayrell-Hart *et al* étudient le cas de 18 chiens sous traitement depuis 5 à 82 mois et souffrant d'une atteinte hépatique. Les signes observés ont été une somnolence et une ataxie chez tous les chiens et chez certains d'entre eux une anorexie, une coagulopathie, un ictère et de l'ascite. L'autopsie a montré des lésions de cirrhose chez plusieurs d'entre eux, et même un carcinome hépatocellulaire. Ces auteurs suggèrent que la phénobarbitalémie soit mesurée tous les 6 mois et ne dépasse pas 35 µg/ml pour éviter de tels effets (49).

D'autre part, des cas d'hypersensitivité au phénobarbital ont été rapportés chez le Chien (Jacobs, 1998) et le Chat (53). Des réactions identiques ont d'ailleurs été décrits chez l'homme. Dans l'espèce canine, on a observé essentiellement des anomalies hématologiques comme une neutropénie, une thrombocytopénie ou une anémie. Le cas d'hypersensitivité féline décrit par Ducote *et al* présente, 3 semaines après le début du traitement, une dépression, une anorexie, des éruptions cutanées et une lymphadénopathie généralisée ; ces signes se rapprochent beaucoup de l'A.H.S (anti-convulsivant hypersensitivity syndrome) décrit chez l'Homme (Shear et Spielberg, 1988 d'après (53)).

II LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS ET LES ANTALGIQUES ANTIPYRETIQUES

A Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S)

1 Classification et importance des A.I.N.S

1.1 Classification

Même si l'avenir est à une classification des A.I.N.S en fonction de leur affinité pour l'une ou l'autre des cyclo-oxygénases (cf 3.1.1.2 et 3.1.2.1), la classification actuelle se fait la plupart du temps en fonction des similitudes structurales des A.I.N.S (Tableau XIV).

1.2 Importance pharmaceutique

Il est intéressant de considérer l'importance pharmaceutique des principaux A.I.N.S car elle est en corrélation directe avec les A.I.N.S concernés dans les cas d'intoxication. Le tableau XV présente les spécialités humaines et vétérinaires disponibles sur le marché.

La diversité des spécialités pharmaceutiques destinées à l'homme traduit l'importance particulière de l'utilisation des A.I.N.S en thérapeutique humaine. Les molécules les plus représentées sont l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le piroxicam, le diclofénac et le kétoprofène. Les quatre premières d'entre elles correspondent aux A.I.N.S à usage humain responsables du plus grand nombre d'intoxications (C.A.P.A.A). L'étude pharmacologique suivante insistera donc plus particulièrement sur ces quatre composés.

Tableau XIV : Classification chimique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (86)

FAMILLE CHIMIQUE	SOUS-FAMILLE	DENOMINATION COMMUNE
Salicylés		<i>Acide acétylsalicylique</i> Acétylsalicylate de lysine Acétylsalicylate de sodium
Pyrazolés	Pyrazolidines-diones Pyrazolones	<i>Phénylbutazone</i> Oxyphenbutazone Azapropazone Phénazone = Antipyrine Noramidopyrine Isopyrine Amidophénazone = Amidopyrine
Fénamates = Anthranilides	Acides anthraniliques	<i>Acide niflumique</i> Acide méclofénamique <i>Acide méfénamique</i> Acide flufénamique <i>Acide tolfénamique</i> <i>Flunixin-méglumine</i> Glafénine
Acides aryl-alcanoïques	Acides aryl-propioniques Dérivés de l'acide phényl-acétique Dérivés indol-acétiques = dérivés indoliques	<i>Ibuprofène</i> <i>Kétoprofène</i> <i>Flurbiprofène</i> <i>Fénoprofène</i> Fenbufène <i>Naproxène</i> <i>Acide tiaprofénique</i> Alminoprofène Védaprofène <i>Carprofène</i> <i>Diclofénac</i> Fentiazac Aclofénac Fenclofénac <i>Indométacine</i> <i>Sulindac</i> Oxamétacine Etodolac
Oxicams		<i>Piroxicam</i> <i>Méloxicam</i> <i>Ténoxiam</i>
Sulfone-anilides		<i>Nimésulide</i>
Dérivés phénotiaziniques		Acide métiazinique Acide protizinique

En caractères italiqes gras sont indiqués les principaux A.I.N.S utilisés en médecine humaine ou vétérinaire

Tableau XV : Importance pharmaceutique des principaux A.I.N.S (86)

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	DENOMINATION COMMERCIALE		
	En médecine vétérinaire (51)		En médecine humaine (176)
	Carnivores domestiques	Animaux de rente, équins	
Salicylés	PYREVALGINE VETALGINE Petits animaux	* Salicylé seul : Aspirine 50 COOPHAVET COFAMIX DEXTROIPIRINE LACTOSPIRINE PYREVALGINE UCAMIX 5 (+ vitamine C) VALPIRINE VETALGINE Grands animaux * + phénylbutazone : ARTHRIDINE BUTASYL	* Acide acétylsalicylique : ASPEGIC CATALGINE ALKA-SELTZER ASPIRINE UPSA ASPRO CLARAGINE SOLUPSAN ASPIRINE DU RHONE ASPIRISUCRE SARGESPIRINE ASPIRINE pH8 * Autres salicylés : DOLOBIS SALIPRAN
Phénylbutazone	* Seule : PHENYLARTHRITE * + corticoïdes ARTHRI-DOG ARTHRIKAN DEXAPHENYLARTHRITE DIFLAMIX	* Seule : EKIBUTE EQUIPALAZONE PHENYLARTHRITE PHENYZONE * + acide acétylsalicylique : ARTHRIDINE BUTASYL * + corticoïdes : DEXAPHENYLARTHRITE	BUTAZOLIDINE (liste I)
Noramidopyrine	CALMAGINE NOVALGINE	CALMAGINE NOVALGINE	NOVALGINE
Acide niflumique	FELALGYL SEPVADOL Canin		NIFLURIL (liste II)
Acide méfénamique			PONSTYL (liste II)
Acide méclofénamique		DYNOTON	
Acide tolfénamique	TOLFEDINE	TOLFINE	
Flunixin-méglumine	FINADYNE	FINADYNE	
Ibuprofène NB : La plupart des présentations pharmaceutiques d'ibuprofène sont des comprimés de 200 mg. Elles n'appartiennent à la liste II que si la quantité remise au public est supérieure à 4 g (une boîte). Les présentations pharmaceutiques plus fortement dosées sont inscrites sur la liste II.	MOTRICIT	MOTRICIT	ADVIL ALGIFENE ANTARENE BRUFEN (liste II) GELUFENE HEMAGENE IBUALGIC IBUPROFEN BOEHRINGER INGELHEIM IBUPROFENE GNR (liste II) IBUPROFENE MSD INTRALGIS NUREFLEX NUROFEN SOLUFEN UPFEN

Tableau XV (suite) : Importance pharmaceutique des principaux A.I.N.S (86)

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	DENOMINATION COMMERCIALE		
	En médecine vétérinaire (51)		En médecine humaine (176)
	Carnivores domestiques	Animaux de rente, équins	
Kétoprofène	KETOFEN	KETOFEN	ACTRONEFFIX BI-PROFENID KETUM PROFENID TOPFENA TOPREC
Flurbiprofène			ALEVE ANTADYS (liste II) CEBUTID (liste II)
Fénoprofène			NALGESIC (liste II)
Naproxène			APRANAX (liste II) NAPROSYNE (liste II)
Acide tiaprofénique			ACIDE TIAPROFENIQUE (liste II) SURGAM (liste II)
Védaprofène	QUADRISOL	QUADRISOL	
Carprofène	RIMADYL		
Diclofénac			VOLDA (liste II) VOLTARENE (liste II) XENID (liste II) ARTOTEC (+ misoprostol)
Indométacine			AINSCRID (liste I) CHRONO-INDOCID (liste I) INDOCID (liste I)
Sulindac			ARTHROCINE (liste I)
Piroxicam			BREXIN (liste I) CYCLADOL (liste I) FELDENE (liste I) FLEXIROX (liste I) INFLACED (liste I) OLCAM (liste I) PIROXICAM GNR (liste I) PIROXICAM Jumer (liste I) PIROXICAM MSD (liste I) PROXALYOC (liste I) ZOFORA (liste I)
Méloxicam	METACAM	METACAM	MOBIC (liste I)
Ténoxiam			TILCOTIL (liste I)
Nimésulide	SULIDENE		NEXEN (liste I)

2 Etude pharmacologique des A.I.N.S

2.1 Acide acétylsalicylique

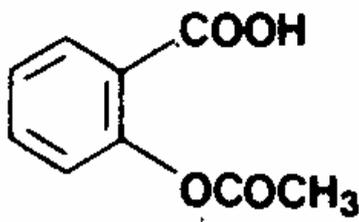
2.1.1 Structure et propriétés

Malgré l'arrivée de nombreux médicaments nouveaux, l'aspirine (acide acétylsalicylique) est encore la plus largement prescrite comme analgésique, anti-pyrétique et anti-inflammatoire. Une quantité importante de ce médicament est consommée aux U.S.A et atteint selon certaines estimations 10000 à 20000 tonnes par an. L'aspirine est l'analgésique le plus utilisé dans les familles mais du fait de sa grande disponibilité, son utilisation est souvent sous-estimée.

L'acide salicylique (acide orthohydroxybenzoïque) est si irritant qu'il ne peut être utilisé que par voie externe ; c'est pourquoi certains dérivés de cet acide ont été synthétisés pour l'utilisation par voie systémique. Ces dérivés sont obtenus par estérification de l'acide salicylique au niveau du groupe carboxyle ou du groupe hydroxyle. L'aspirine est un salicylate ester d'acide acétique sur le groupement hydroxyle (figure 20) (72).

C'est un composé incolore et inodore, à saveur acide, de densité relative 1.4 et qui fond à 135°C. Il est peu soluble dans l'eau (0.25 g/100 ml à 15 °C) mais est très soluble dans l'alcool et l'éther. C'est un acide faible, ionisé au pH sanguin, de masse moléculaire 180,15.

Figure 20 : Formule développée de l'aspirine (79)



2.1.2 Pharmacocinétique

2.1.2.1 Absorption (72, 113)

Chez l'Homme, le Chien et le Chat, l'aspirine, en tant qu'acide faible, est rapidement absorbée après une administration par voie orale. L'absorption a alors lieu en partie au niveau de l'estomac, mais principalement au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle. Des concentrations notables sont trouvées dans le plasma en moins de 30 minutes et après une dose unique, la concentration maximale est atteinte en environ 2 heures.

L'absorption se fait par diffusion passive de la forme non dissociée de la molécule à travers la paroi gastro-intestinale. Le taux d'absorption est déterminé par plusieurs facteurs, en particulier le taux de dispersion et de dissolution des comprimés administrés, le pH de la surface de la muqueuse et le degré de vacuité de l'estomac (72).

L'absorption rectale est habituellement plus lente que l'absorption orale, et elle est incomplète et peu fiable (72).

Chez les herbivores, l'aspirine est absorbée beaucoup plus lentement (45, 47). En effet, leur estomac n'est jamais vide et a un pH plus élevé que chez les carnivores, ce qui limite l'absorption de la molécule (13).

2.1.2.2 Distribution

Même si l'aspirine administrée est absorbée telle quelle, elle pénètre dans la circulation à l'état d'acide salicylique, par suite de l'action hydrolytique des estérases de la muqueuse gastro-intestinale (30 % d'aspirine hydrolysée (35)) et du foie (lors du premier passage intra-hépatique). La demi-vie biologique de l'aspirine est donc très courte, en moyenne de 15 à 20 minutes, mais elle varie selon la dose administrée et l'espèce concernée (38, 72, 109, 113).

L'acide salicylique, à l'état de sels et donc de salicylate, diffuse dans la plupart des tissus et des liquides extra-cellulaires par un mécanisme de transport passif en fonction du pH ; on le retrouve ainsi dans le liquide synovial, la salive ou le lait (177). Il traverse facilement la barrière placentaire mais il est transporté activement hors du L.C.R en traversant les plexus choroïdes.

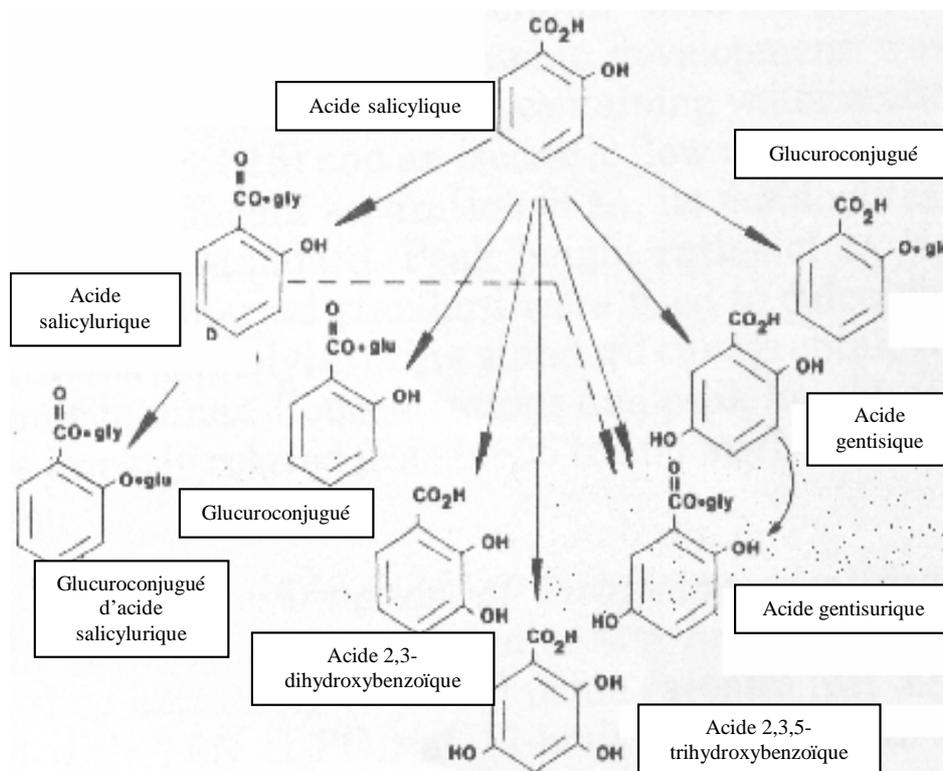
Dans la plupart des espèces, 50 à 70 % de l'acide salicylique sont liés aux protéines plasmatiques et en particulier à l'albumine (60 % chez le Chien et le Chat, 55 % chez le Cheval (79)) ; ce pourcentage monte même à plus de 80 % chez l'Homme et le Rat (47, 157) et 84 % chez le Lapin (157). Au contraire, l'aspirine avant désacétylation se trouve en majeure partie sous forme libre (35, 38, 72). Comme pour beaucoup d'autres molécules, c'est la forme non liée qui est responsable des propriétés pharmacologiques des deux composés (113). La fraction de molécule liée aux protéines diminue d'ailleurs quand les concentrations plasmatiques augmentent (38, 72).

2.1.2.3 Biotransformations (35, 38, 72, 113)

Les biotransformations du salicylate s'effectuent surtout au niveau du réticulum endoplasmique et des mitochondries hépatiques. Elles sont représentées figure 21. La majeure partie de l'aspirine désacétylée est métabolisée via des réactions de conjugaison avec la glycine, produisant l'acide salicylurique, et avec l'acide glucuronique, produisant les glucuroconjugués de phénolsalicylate et d'acylsalicylate. Une petite fraction est oxydée en acide 2,3-dihydroxybenzoïque, en acide 2,3,5-trihydroxybenzoïque et surtout en acide gentisique (acide 2,5-dihydroxybenzoïque), lui-même en partie conjugué à la glycine pour former l'acide gentisurique. Ce dernier est également formé par l'oxydation microsomale de l'acide salicylurique (Wilson et al, 1978 d'après (35)).

Selon les espèces, toutes ces réactions métaboliques n'ont pas la même importance. D'après les études de Davis et Westfall, le Poney et les herbivores en général synthétiseraient plus d'acide salicylurique (conjugué de l'acide salicylique avec la glycine) que de conjugués avec l'acide glycuronique ; au contraire, le Chien conjuguerait en majorité l'acide salicylique avec l'acide glycuronique et le Porc utiliserait les deux voies en proportions égales (47). Pour le Lapin, contrairement aux herbivores, l'acide salicylurique n'est qu'un métabolite mineur, alors qu'il s'agit du métabolite principal chez le Rat (157).

Figure 21 : Biotransformations de l'acide salicylique chez l'Homme (35)



2.1.2.4 Elimination

Comme on l'a vu plus tôt, l'aspirine est rapidement transformée en acide salicylique ; le groupement acétyl est généralement retrouvé dans la muqueuse gastrique ou est éliminé sous la forme de dioxyde de carbone après être passé dans le cycle de Krebs (Rainsford et al, 1983 d'après (35)). La demi-vie de l'aspirine est donc seulement de 15 à 20 minutes (Rowland et Riegelman, 1968 d'après (35)).

L'élimination de l'acide salicylique et de ses métabolites se fait dans l'urine. En moyenne, chez l'Homme, ils sont excrétés pour 75 % sous forme d'acide salicylurique, pour 10 % sous forme d'acide salicylique libre, pour 10 % sous forme de conjugué de phénolsalicylate, pour 5 % sous forme de conjugué d'acétylsalicylate et pour moins de 1 % sous forme d'acide gentisique (72). Chez les herbivores, l'aspirine est en majorité éliminée sous forme d'acide salicylique et d'acide salicylurique. Chez les carnivores, ce sont l'acide salicylique et les conjugués d'acide glycuronique que l'on retrouve en majorité dans les urines ; chez le Chien, le salicylate libre prédomine alors que chez le Chat, ce sont les conjugués d'acide glycuronique qui sont majoritaires (47). Chez le lapin, la forme d'élimination majeure de l'aspirine est l'acide salicylique (plus de 50 % après 12 heures) (157).

En fait, le pourcentage de salicylate excrété sous forme libre est très variable et dépend à la fois des doses et du pH urinaire ; il est augmenté lorsque les urines sont alcalines car la réabsorption rénale diminue (146). Chez le Cheval et chez les herbivores en général, l'urine

étant plutôt alcaline (pH urinaire chez le Cheval : 7.6), c'est chez ces espèces que l'on retrouve le taux d'acide salicylique libre excrété le plus élevé (79).

Les conjugués de l'acide salicylique avec la glycine et l'acide glucuronique ne sont pas facilement réabsorbés à travers les cellules tubulaires rénales ; leur excrétion s'effectue donc par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire proximale indépendamment du pH (72).

Il existe des différences importantes entre les temps de demi-vie d'élimination d'une espèce à l'autre pour des doses thérapeutiques : en moyenne, 3 heures pour l'Homme, 9 heures pour le Chien, 22 heures pour le Chat, 1 à 3 heures pour le Cheval (47, 109), 4 heures pour le Lapin (157) et 8.5 heures chez le Rat (Dean et al, 1989 (157)). Davis, en 1980, rapporte même une demi-vie de 37.5 heures chez le Chat (45). En général, l'élimination de l'aspirine se fait plus rapidement chez les herbivores, plus lentement chez les carnivores et de façon intermédiaire chez les omnivores (47). Le cas particulier du Chat et sa lenteur pour métaboliser l'aspirine serait due à une carence en uridine 5' diphosphate glycuronyl transférase, enzyme responsable de la transformation de l'UDPGA en acide glucuronique (13) ; la glycoconjugaison ne permettrait pas de pallier cette déficience de la glucuroconjugaison vis à vis de l'aspirine (93).

2.1.3 Influence de différents facteurs sur la pharmacocinétique

Dose :

La demi-vie de l'acide salicylique est généralement dépendante de la dose ; elle peut par exemple varier de 2 à 30 heures ou plus chez l'Homme (35). Chez le Chien, Yeary (1975) trouve une différence significative dans la demi-vie en faisant varier la dose de 50 mg/kg toutes les 12 heures à 25 mg/kg toutes les 8 heures avec une dose initiale de 75 mg/kg ; la demi-vie passe alors de 7.5 heures à 12.2 heures (185). Dans une étude similaire chez le Chat, l'augmentation de la dose fait varier la demi-vie de 21.8 heures à 44.6 heures (184).

pH urinaire :

Chez l'Homme, plus de 30 % du produit ingéré peut être éliminé à l'état de salicylate libre dans les urines alcalines, alors que, dans une urine acide, ce taux ne peut être que de 2 % (72). D'autres auteurs rapportent même une variation de 5 à 85 % d'élimination sous forme de salicylate libre selon le pH urinaire (35). Il en est de même dans les autres espèces et comme on l'a vu, les espèces dont l'urine est plutôt alcaline élimine l'acide salicylique en majorité sous forme libre.

pH gastrique :

Même si une élévation du pH gastrique accroît l'ionisation, elle augmente également la solubilité du composé et donc son absorption (72, 113).

Vacuité de l'estomac :

La présence de nourriture allonge le délai d'absorption de l'aspirine (72). Chez les chevaux, l'estomac n'étant jamais vide, l'absorption de l'aspirine est plus lente (47).

Age :

Les animaux très jeunes métabolisent plus lentement et éliminent moins vite l'aspirine que les plus âgés. En effet, comme le Chat, les nouveaux-nés de la plupart des espèces possèdent très peu de glucuronyl transférase (74). Ceci est également vrai dans l'espèce humaine (74, 109, 110).

Sexe :

Davis et Westfall ont retrouvé de l'acide gentisique dans les urines de poneys et de chiens mâles mais pas dans les urines de poneys femelles ; par contre, ils en ont détecté dans l'urine de chatte alors qu'ils n'en ont pas trouvé dans l'urine de chats mâles (47).

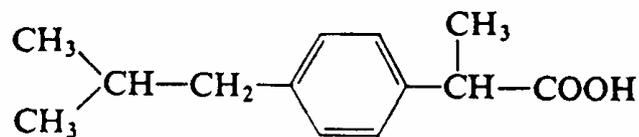
2.2 Ibuprofène

2.2.1 Structure et propriétés

L'ibuprofène est un A.I.N.S appartenant à la famille des acides aryl-alcanoïques, plus exactement à la sous-famille des acides aryl-propioniques. Il s'agit du 2-(4-isobutylphenyl) d'acide propionique.

Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline incolore. L'ibuprofène est relativement insoluble dans l'eau mais il est soluble dans la plupart des solvants organiques (1). C'est un acide faible, utilisable sous forme de sel.

Figure 22 : Formule de l'ibuprofène (1)



2.2.2 Pharmacocinétique

2.2.2.1 Absorption

L'ibuprofène est très rapidement absorbé par voie orale dans la plupart des espèces (1, 72, 101, 153). Le site principal d'absorption est l'intestin grêle (1, 21). En tant qu'acide faible, l'ibuprofène se trouve sous forme non ionisée dans l'estomac et diffuse donc passivement à travers les membranes lipidiques des cellules bordantes gastro-intestinales. Une fois dans les cellules, l'ibuprofène passe sous forme ionisée (pH cytoplasmique haut) et se retrouve piégé en partie ce qui crée une concentration locale importante responsable en partie des inconvénients gastro-intestinaux.

Dans l'espèce canine, la concentration plasmatique atteint son maximum entre 30 minutes et 3 heures après l'administration, selon la galénique de la forme administrée (153). Adams *et al* rapportent dans leur étude des délais de 20 minutes chez le Rat, et de 90 minutes chez le Lapin et chez le Chien (1). Chez le Cheval, un pic plasmatique est obtenu en 30 à 60 minutes après administration.

2.2.2.2 Distribution

Dans l'espèce canine, la biodisponibilité est de 60 à 86 % (plus importante que chez l'Homme et le Rat (95)) et 96 % de l'ibuprofène est lié aux protéines plasmatiques surtout à l'albumine (99 % chez l'Homme) (153). Chez le Chien, les plus fortes concentrations sont retrouvées dans la bile et dans le plasma. Chez le Rat, ce sont les concentrations tissulaires qui sont les plus élevées notamment dans les surrénales, les ovaires, la thyroïde et la graisse (Adams et al, 1969 et 1970 d'après (44)).

L'ibuprofène pénètre dans le liquide synovial mais peu dans le lait (21). Chez l'animal, l'ibuprofène et ses métabolites traversent facilement le placenta (1, 72) mais pénètre peu dans le S.N.C (21).

2.2.2.3 Biotransformations

Chez l'Homme, l'ibuprofène est métabolisé en grande partie (90 %). Cette biotransformation se déroule au niveau du foie (21).

Chez le Chien, la pharmacocinétique de l'ibuprofène semble être plus favorable à l'apparition de pathologies, gastro-intestinales notamment, et ce par rapport aux autres espèces. En effet, l'étude d'Adams *et al* montre que, lors d'administrations répétées, les concentrations plasmatiques en ibuprofène dans cette espèce restent beaucoup plus longtemps élevées que chez le Rat ou chez l'Homme. En cas d'administration unique, le composé disparaît également du plasma canin beaucoup plus lentement qu'il ne le fait dans les autres espèces. Cette particularité est probablement due à une incapacité de l'espèce canine à métaboliser l'ibuprofène convenablement.

Ainsi, les mêmes auteurs détectent dans le plasma de diverses espèces animales (Rat, Lapin et Chien) des métabolites A, B, C et D de l'ibuprofène. Les métabolites A et B correspondent aux deux métabolites principaux de l'ibuprofène retrouvés dans l'urine humaine, le (+)-2,4'-(2-hydroxy-2-méthylpropyl) d'acide phénylpropionique et le (+)-2,4'-(2-carboxypropyl) d'acide phénylpropionique ; les métabolites C et D ne sont pas identifiés. Les quatre métabolites sont retrouvés dans le plasma de Lapin mais D n'est pas détecté dans le plasma de Rat ; aucun des quatre métabolites n'a été retrouvé dans le plasma de Chien (1).

2.2.2.4 Elimination

Chez l'Homme, l'élimination de l'ibuprofène est essentiellement urinaire. Elle est rapide et complète. Plus de 90 % de la dose ingérée est éliminée dans l'urine à l'état de métabolites ou de leurs conjugués et la demi-vie est d'environ 2 heures (72).

Dans l'espèce canine, les deux tiers de l'ibuprofène, transformé ou non, est éliminé par voie urinaire. Le reste est retrouvé dans les fèces et provient certainement de la bile ; en effet, 26 % de la dose administrée I.V est retrouvée dans la bile 3 heures après injection. Le cycle entéro-hépatique semble très important dans cette espèce, mais aussi chez d'autres puisque ce chiffre atteint 32 % chez le Rat. Au contraire, l'existence d'une excrétion biliaire chez l'Homme, pourtant probable, n'a pas été clairement montrée (Adams et al, 1969 (44)).

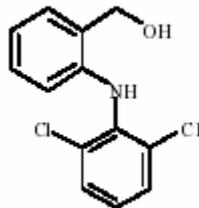
Par rapport à l'Homme et au Rat, la demi-vie de l'ibuprofène chez le Chien est plus importante. La demi-vie d'élimination de l'ibuprofène chez l'Homme est de deux heures environ (177). Après une administration par voie veineuse ou par voie orale, Scherkl trouve une demi-vie d'élimination de l'ibuprofène de 3.4 à 5.8 heures chez le Chien (153). D'autres études rapportent pourtant une demi-vie à doses thérapeutiques (5 mg/kg 2 fois par jour) de 2.5 heures dans la même espèce (Spyridakis, 1986 d'après (101)).

2.3 Diclofénac

2.3.1 Structure et propriétés

Le diclofénac est un A.I.N.S appartenant à la famille des acides aryl-alcanoïques. C'est un dérivé de l'acide phényl-acétique. Sous forme alcool, il s'agit du [2-[(2,6-Dichlorophényl)amino]phényl]-méthanol.

Figure 23 : Formule du diclofénac (sous forme alcool) (5)



Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline de couleur blanche à ivoire avec une légère odeur d'amine et un goût amer. Sa solubilité est supérieure à 25 % dans l'eau à 20°C et à 5 % dans l'éthanol, le méthanol et le chloroforme. Il est insoluble dans l'éther de pétrole et l'hexane. Son point de fusion est compris entre 100 et 102°C et son pH en solution aqueuse varie de 7.8 et 8.3 (5).

2.3.2 Pharmacocinétique

2.3.2.1 Absorption

Le diclofénac est rapidement et complètement absorbé après administration orale ; le pic de concentration plasmatique est atteint chez l'Homme en 2 à 3 heures. L'administration avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption mais ne modifie pas la quantité absorbée. Il y a un effet de premier passage important, de telle sorte qu'environ 50 à 60 % seulement du diclofénac est systématiquement disponible (21, 72).

2.3.2.2 Distribution

Le diclofénac est majoritairement lié aux protéines plasmatiques (99 % chez l'Homme). Il s'accumule dans le liquide synovial après administration orale (à des concentrations égales aux taux plasmatiques en 4 à 6 heures chez l'Homme (21)), ce qui peut expliquer que la durée de l'action thérapeutique est beaucoup plus longue que la demi-vie (72).

2.3.2.3 Biotransformations

Le diclofénac est intensément métabolisé que ce soit chez l'Homme, le Singe, le Chien ou le Rat (164). Les principales voies métaboliques sont l'hydroxylation et la glucuroconjugaison (72, 177). Chez l'Homme, le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement dans le foie. Il est transformé par un isozyme de la sous-famille CYP2C du cytochrome P450 en 4-hydroxydiclofénac, le métabolite principal, et d'autres formes hydroxylées (177). Ce sont donc les métabolites hydroxylés qui prédominent chez l'Homme et il en est de même chez le Rat et le Singe. Au contraire, chez le Chien, il n'y a pas d'oxydation du diclofénac et les métabolites majeurs dans cette espèce sont le conjugué de taurine, principal métabolite urinaire, et le conjugué d'acide glycuronique sous forme d'ester, principal métabolite biliaire (163, 164).

2.3.2.4 Elimination

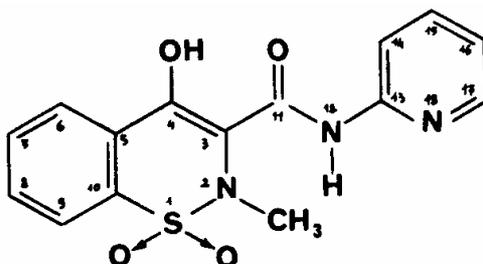
La demi-vie est de 1 à 2 heures chez l'Homme et de 1 à 3 heures chez le Chien. Chez le Chien et le Rat, le diclofénac fait l'objet d'une circulation entéro-hépatique à l'origine d'une excrétion biliaire majoritaire (Riess *et al*, 1978 et Tsuchiya *et al*, 1980 d'après (86)). Chez l'Homme au contraire, les métabolites sont éliminés principalement dans l'urine (65 %), les 35 % restant étant éliminés par voie biliaire (72). Ces différences concernant les modalités d'excrétion permettent d'expliquer la plus grande sensibilité gastro-intestinale du Chien au diclofénac.

2.4 Piroxicam

2.4.1 Structure et propriétés (85)

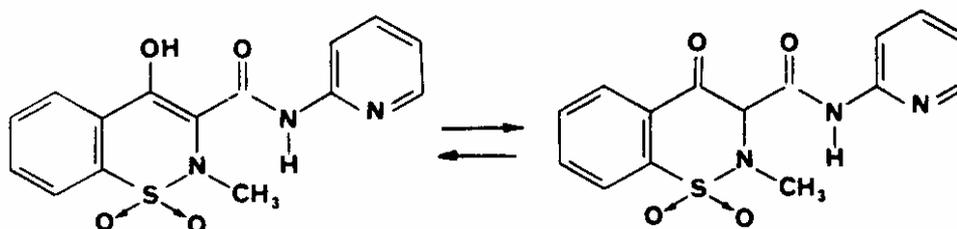
Le piroxicam est l'hydroxy-4 méthyl-2 N-pyridyl-2 2H-benzothiazine-1,2 carboxamide-3 dioxyde-1,1.

Figure 24 : Structure du piroxicam (85)



Il appartient à la famille des oxicams, qui sont des dérivés récents de l'hydroxy-4 benzothiazine carboxamide-3. Sa masse molaire est de 331,36 g. Deux formes tautomériques du piroxicam existent ; la présence d'un groupement énolique introduit un caractère d'acide faible.

Figure 25 : équilibre entre les formes cétonique et énolique du piroxicam (85)



Le composé se présente sous la forme d'une poudre cristalline, incolore, inodore et de saveur amère.

A température ordinaire, le piroxicam est insoluble dans l'eau et le cyclohexane. Il est peu soluble dans l'éther isopropylique et le toluène, et légèrement plus soluble dans les alcools aliphatiques à courte chaîne : méthanol, éthanol et isopropanol. Enfin, il est soluble dans certains solvants polaires, comme le D.M.F, le D.M.S.O, le chloroforme, et à un moindre degré le dioxanne, l'acétone et l'acétate d'éthyle.

Le pKa du piroxicam a une valeur de 6.3. Il est donc comparable aux pKa des anti-inflammatoires non stéroïdiens possédant dans leur structure une fonction acide carboxylique. Par conséquent, l'extraction du composé à partir des liquides biologiques par un solvant organique doit se faire en milieu acide, mais à des pH pas trop extrêmes, afin de ne pas rompre la liaison carboxamide.

Le piroxicam présente une bonne stabilité durant deux ans à la température de 40 °C et il est photostable.

2.4.2 Pharmacocinétique

2.4.2.1 Absorption

Le piroxicam est bien absorbé par les voies orale et rectale. Après une administration *per os*, le pic de concentration sanguine est atteint au bout de 2 à 4 heures chez l'homme (85) et de 2 heures en moyenne (0.5 à 8 heures selon les individus) chez le chien (63) ; ce temps peut être augmenté par une prise de nourriture mais les teneurs plasmatiques maximales ne dépendent que de la dose administrée (85). Après une administration rectale, le pic de concentration sanguine est atteint un peu plus tardivement (5.5 heures) et l'absorption est plus progressive mais la biodisponibilité reste la même.

2.4.2.2. Distribution

Le piroxicam est très fortement lié aux protéines plasmatiques dans la plupart des espèces (99 % chez l'Homme et chez le Chien (85, 165)).

La demi-vie d'élimination est d'environ 40 à 45 heures chez l'Homme et chez le Chien par exemple (63, 85, 165), mais elle est bien inférieure chez le Cheval notamment. Dans cette espèce, selon les études, des demi-vies de 2 à 3 heures (Evans *et al*, 1983 d'après (85)) jusqu'à près de 18 heures (Montana *et al*, 1983 d'après (85)) ont été relevées.

La présence de "phénomènes de rebond" des taux plasmatiques, observée par certains expérimentateurs (Hobbs et Twomey, 1979 d'après (85) chez l'Homme, Cosenza, 1974 d'après (63), et (63) chez le Chien) semblent suggérer l'existence d'un cycle entéro-hépatique chez l'Homme mais aussi chez le Chien, responsable en partie de la longue demi-vie du piroxicam. Mais d'autres auteurs mettent en doute cette hypothèse et pensent que la forte persistance constatée est due essentiellement à l'intense fixation sur les protéines plasmatiques (Schiantarelli *et al*, 1981 d'après (85)) ; la courte persistance du piroxicam chez le Cheval s'expliquerait alors par une plus faible liaison protéique (85).

Malgré son faible volume de distribution, le piroxicam pénètre bien dans le liquide synovial ; les concentrations qui y sont retrouvées atteignent environ 40 % des taux plasmatiques chez l'Homme (85).

2.4.2.3 Biotransformations

Le piroxicam est intensément biotransformé en divers composés inactifs dont le principal chez l'Homme est le dérivé d'hydroxylation en C16. Celui-ci se trouve à l'état libre ou conjugué et représente 60 % de ce qui est éliminé dans l'urine et les fécès.

2.4.2.4 Elimination

Le piroxicam est éliminé essentiellement sous forme de métabolites dans l'urine et accessoirement dans la bile, en nature ou à l'état de glucuronide (Fourtillan *et al*, 1983 d'après (85)).

3 Pharmacodynamie

Les A.I.N.S font partie des analgésiques de niveau I selon la classification de l'O.M.S (tableau XVI) (140). Bien qu'ils constituent une famille très hétérogène sur le plan structural, on note de grandes similitudes dans leurs modes d'actions et leurs activités pharmacologiques.

Tableau XVI : Classification O.M.S des analgésiques (140)

La classification OMS	
Les analgésiques sont classés en six catégories selon une échelle inspirée de celle de l'OMS.	
Niveau I	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), Floctafénine, Noramidopyrine, Néfopam, Paracétamol, Salicylés.
Niveau II a	Opiacés d'activité faible (Codéine, Dihydrocodéine, Dextropropoxyphène, extrait d'Opium, Tramadol).
Niveau II b	Opiacés agonistes/antagonistes (Buprénorphine, Nalbuphine).
Niveau III a	Morphiniques par voie orale.
Niveau III b	Morphiniques par voie sous-cutanée ou IV.
Niveau III c	Morphiniques par voie péridurale, intrathécale, ou intracérébroventriculaire.

3.1 Mécanisme d'action

Un petit rappel sur l'inflammation et ses médiateurs semble nécessaire pour comprendre le fonctionnement des A.I.N.S.

3.1.1 Rappel sur l'inflammation

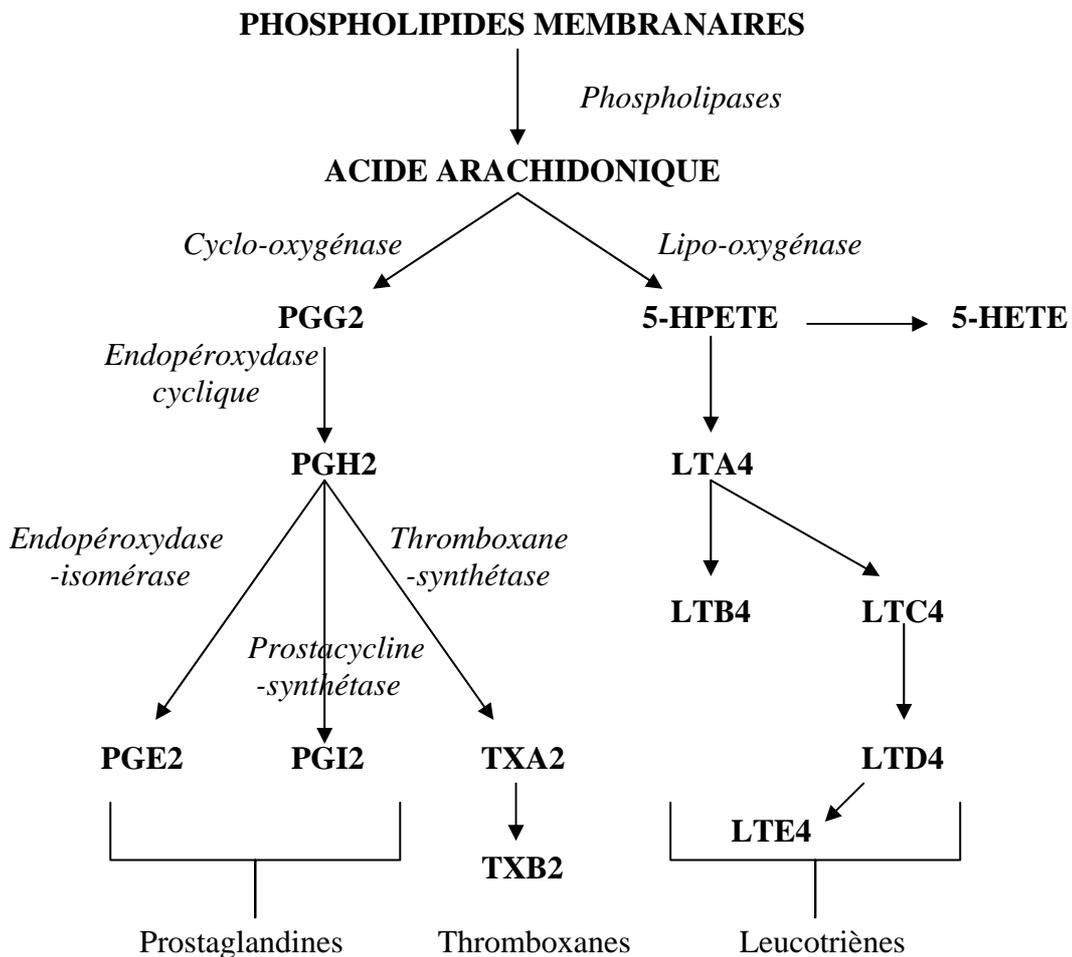
Au 1^{er} siècle après J.C, Celse décrit l'inflammation en ces termes : rubor et tumor cum calore et dolore (rougeur et tuméfaction accompagnés de chaleur et de douleur) ; à ces quatre symptômes évocateurs, Rudolph Virchow au 19^{ème} siècle en ajouta un quatrième : la perte de fonction. L'inflammation correspond en fait à l'ensemble des réactions locales et générales, humorales et tissulaires, que l'organisme met en œuvre chaque fois qu'une agression, quelle qu'en soit la nature, porte atteinte à son intégrité biologique. Elle se compose de phénomènes vasculaires, dus à l'action de médiateurs biochimiques vaso-actifs, et de phénomènes cellulaires. Ce sont sur ces médiateurs vaso-actifs de l'inflammation et plus particulièrement au niveau des lipides vaso-actifs que les A.I.N.S vont agir, il paraît donc important de les connaître un peu mieux.

Ces substances dérivent toutes de l'acide arachidonique et appartiennent au groupe des eicosanoïdes.

3.1.1.1 Libération de l'acide arachidonique

Lors d'un processus inflammatoire, l'augmentation du taux de calcium intracellulaire provoque l'activation d'enzymes de la membrane cellulaire : les phospholipases A2 et C. Ceci entraîne la libération d'acide arachidonique, acide gras insaturé à 20 atomes de carbone et formé à partir de phospholipides des membranes concernées (38). Cet acide arachidonique entre rapidement dans deux voies métaboliques majeures de l'inflammation : la voie cyclo-oxygénase et la voie lipo-oxygénase (figure 26 (40)).

Figure 26 : « Cascade » de l'acide arachidonique (40)



3.1.1.2 la voie de la cyclo-oxygénase

La cyclo-oxygénase est une enzyme présente dans toutes les cellules de l'organisme excepté les hématies matures (100). Elle transforme l'acide arachidonique en prostaglandines (PGG2 et PGH2) elles-mêmes réduites en prostaglandines (PGD2, PGE2 et PGF2), en prostacyclines (PGI2) et thromboxanes (TXA2 et TXB2). Ces substances ont diverses actions dans toutes les phases de l'inflammation et en particulier dans la phase vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë. A cause de leur courte demi-vie (quelques secondes à quelques minutes), la plupart de ces molécules exercent leur action sur des cellules cibles à proximité de leur lieu de synthèse ; on les qualifie donc souvent d'hormones « locales ». Elles modulent ou dépriment les différents mécanismes de régulation en modifiant la concentration intracellulaire de calcium, d'adénylcyclase ou d'AMPc (Boothe, 1984 d'après (100)).

On peut donner quelques exemples de leurs multiples rôles dans le processus inflammatoire : La PGI2 possède des propriétés anti-aggrégantes et via l'augmentation du taux de calcium, est responsable de la stimulation des récepteurs de la douleur à l'origine d'une hyperalgie ; cet effet est potentialisé par l'action de la PGE1 associée à la bradykinine ou à l'histamine. PGE2 et PGI2 ont une action vasodilatatrice, augmentent la perméabilité vasculaire, induisent fièvre et myalgie en réponse à l'interleukine 1 et agissent en synergie avec la bradykinine dans la formation de la douleur (181). PGF2 α est par contre un puissant vasoconstricteur. La libération de prostaglandines au niveau de l'hypothalamus est à l'origine d'une hyperthermie ((110), Bryson d'après (100)). La thromboxane A2 est quant à elle pro-aggrégante.

Il faut noter qu'il existe deux isoformes de cyclo-oxygénase. La cyclo-oxygénase 1 (COX 1) est dite constitutive ; elle est présente d'emblée dans toutes les cellules et synthétise les prostaglandines « physiologiques » intervenant dans la régulation des fonctions de l'organisme (régulation du flux sanguin rénal, sécrétion du mucus gastrique...). Elle est enchassée dans la membrane du réticulum endoplasmique et comporte trois domaines : un peptide dit EGF-like à cause de son analogie avec l'epidermal growth factor, un domaine d'ancrage et un domaine catalytique. Ce dernier regroupe deux sites enzymatiques voisins mais distincts : un site cyclo-oxygénase qui forme la PGG2 et un site peroxydase qui réduit la PGG2 en PGH2. La cyclo-oxygénase 2 (COX 2) est dite induite ou inductible. Elle est peu exprimée dans les conditions normales ; elle est activée par les cytokines et les facteurs mitogènes lors de dommages ou d'inflammation des tissus et elle conduit à la production de prostaglandines dont PGE2. Elle est impliquée dans l'hyperalgie et la douleur ressenties lors d'une blessure (121).

3.1.1.3 la voie de la lipo-oxygénase

La lipo-oxygénase se trouve uniquement au niveau des poumons, dans les plaquettes et les leucocytes (100). Elle agit sur l'acide arachidonique pour aboutir à la formation de leucotriènes (LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) et d'acide hydroxy-5, 8, 10, 14 eïcosatétraénoïque (5-HETE). Ces substances sont impliquées dans le phase vasculaire mais aussi dans la phase cellulaire de l'inflammation. Les LTB₄ sont de très puissants facteurs chimiotactiques : ils sont responsables de la migration des leucocytes jusqu'au site de l'inflammation et du relargage d'enzymes lysosomiales. Les LTC₄, LTD₄ et LTE₄ augmentent la perméabilité vasculaire et sont à l'origine de bronchoconstriction et de vasoconstriction ; ils agissent également sur la libération d'hormones lutéinisante LH (150). Le principal effet vasculaire des leucotriènes se situe cependant au niveau de l'endothélium des vaisseaux où ils sont responsables d'exsudation plasmatique (Badr *et al*, 1984 d'après (6)).

3.1.2 Mécanisme d'action général des A.I.N.S

3.1.2.1 Inhibition de la cyclo-oxygénase

Tout le monde s'accorde aujourd'hui sur le fait que les A.I.N.S agissent principalement en empêchant la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase. Ils n'ont en tous cas généralement pas d'effet inhibiteur sur la synthèse des leucotriènes. Le mode d'action des A.I.N.S est de ce fait différent de celui des anti-inflammatoires stéroïdiens qui agissent eux en bloquant la phospholipase A₂ (en facilitant la libération d'une protéine inhibitrice) : la synthèse de tous les dérivés de l'acide arachidonique (PG, LT, TBX) est donc inhibée (110, 176). La recherche s'oriente actuellement vers des composés qui inhiberaient la voie de la cyclo-oxygénase **et** la voie de la lipo-oxygénase, et qui auraient par conséquent des propriétés anti-inflammatoires équivalentes à celles des stéroïdes sans les effets secondaires de ces derniers. Ces molécules appartiennent à la série des BW comme la timégadine (110). Pour le moment, aucun n'est disponible en médecine vétérinaire mais des essais chez le Cheval tendent à montrer que de fortes doses seraient nécessaires (Higgins *et al*, 1987 d'après (110)).

L'inhibition de la cyclo-oxygénase par les A.I.N.S peut être réversible ou non. Elle est réversible en ce qui concerne l'ibuprofène, l'acide méfénamique, certains salicylates et l'indométhacine. Par contre, l'acide méclofénamique, l'aspirine, le flurbiprofène et la phénylbutazone se fixent irréversiblement sur la cyclo-oxygénase. Une fixation irréversible permet d'expliquer la durée d'action relativement longue de certains AINS à demi-vie réduite (100).

Il semble que les effets secondaires des A.I.N.S soient essentiellement dus à l'inhibition des COX 1. Plus la sélectivité anti-COX 2 d'un A.I.N.S est élevée, meilleure est donc sa tolérance (70). Les majorité des A.I.N.S utilisés de nos jours sont des inhibiteurs mixtes mais certains ont une affinité plus importante pour COX 1 et d'autres pour COX 2 (tableau XVII (86)). Des composés ayant une sélectivité essentiellement COX 2 sont activement recherchés aujourd'hui et quelques A.I.N.S ayant une affinité COX 2 mille fois supérieure par rapport à l'affinité COX 1 sont actuellement en cours d'expérimentation (121, Vane, 1996 d'après (70)).

Tableau XVII : Affinité COX 1 – COX 2 des A.I.N.S (70, Appleton et al, 1997 d’après (86)).

Sélectivité COX-1	aspirine
Sélectivité plutôt COX-1	kétoprofène
Affinité mixte COX-1/COX-2	la plupart des AINS actuels
Sélectivité plutôt COX-2	méloxicam, nimésulide
Sélectivité COX-2	en cours de développement

3.1.2.2. Autres mécanismes d’actions

L’inhibition de la synthèse des prostaglandines peut seulement expliquer en partie les effets des A.I.N.S. D’autres mécanismes sont également utilisés :

- certains A.I.N.S sont par exemple capables de découpler les phosphorylations oxydatives, ce qui a pour effet de diminuer les réserves d’ATP et donc le stock énergétique nécessaire au processus inflammatoire (14).

- d’autres inhibent les phosphodiesterases, ce qui élève la concentration intra-cellulaire d’AMPc ; ce dernier stabilisant les membranes, y compris la membrane des lysosomes leucocytaires, ceci réduit la libération d’enzymes jouant un rôle majeur dans l’inflammation (Bryson d’après (100)).

- quelques A.I.N.S, comme l’indométhacine, empêchent l’activité des lysozymes et la migration des leucocytes vers les sites de l’inflammation. Cette dernière action apparaît cependant beaucoup plus limitée que pour les A.I.S, les leucotriènes étant des agents chimiotactiques très puissants.

- certains A.I.N.S entrent en compétition avec les prostaglandines au niveau de leurs sites récepteurs, bloquant les effets des molécules déjà synthétisées.

Enfin, la plupart des A.I.N.S agissent comme des anti-oxydants ou des capteurs de radicaux libres ou encore en empêchant la formation d’autres composés induisant des dommages cellulaires (100).

3.2 Propriétés pharmacodynamiques des A.I.N.S.

Des propriétés pharmacologiques très intéressantes résultent de ces différents mécanismes, d’où la grande utilisation de ces composés en médecine humaine et vétérinaire.

3.2.1 Activité analgésique

Les A.I.N.S sont des analgésiques essentiellement périphériques dont l’action s’exerce directement au niveau du foyer douloureux.

Les prostaglandines et en particulier PGE₂, ont la capacité d’abaisser le seuil d’excitation des nocirécepteurs des fibres C (111). Elles sensibilisent donc localement ces récepteurs de la douleur aux stimuli mécaniques et chimiques soit directement soit via d’autres médiateurs comme la bradykinine et l’histamine. Les A.I.N.S agissent en empêchant cette sensibilisation des nocirécepteurs par l’inhibition de la synthèse des prostaglandines. Ils sont

par conséquent efficaces contre la douleur lancinante d'origine inflammatoire ou lésionnelle mais pas sur la douleur aiguë causée par la stimulation directe des nerfs sensitifs (35).

D'autre part, l'activité antalgique des A.I.N.S sur les coliques hépatiques et néphrétiques pourrait également s'expliquer par l'inhibition des spasmes des muscles lisses induits par certaines prostaglandines (111).

3.2.2 Activité anti-inflammatoire

Elle a une origine essentiellement périphérique et est principalement due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines PGE₂, PGF₂ α et PGI₂.

PGE₂ et PGI₂ jouent en effet un rôle important dans le stade précoce de la réaction inflammatoire. Elles sont partiellement responsables de la vasodilatation artériolaire et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire. L'effet majeur des A.I.N.S est donc une réduction de l'œdème inflammatoire avec les éventuelles améliorations fonctionnelles qui en résultent (111).

3.2.3 Activité anti-pyrétique

L'effet anti-pyrétique des A.I.N.S est également principalement due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines mais cette fois, au niveau central. En effet, sous l'action de substances pyrogènes tels que l'interleukine 1, l'interféron γ , la cachectine ou le TNF α (tumor necrosis factor) générées par diverses pathologies (infections, tumeurs...), c'est la libération de prostaglandines (notamment PGE₂ et PGI₂) au niveau de la région pré-optique de l'hypothalamus qui induit la fièvre. Il s'agit en fait d'un dérèglement du thermostat hypothalamique et la température à laquelle est maintenue l'organisme est alors augmentée. Les A.I.N.S abaissent ainsi la fièvre sans provoquer d'hypothermie et n'ont pas d'effet sur les hyperthermies dues à un exercice ou à une température extérieure excessive (38, 110, 111).

Cette action centrale des A.I.N.S est complétée par une vasodilatation périphérique ce qui accroît la perte de chaleur (13, 38, 72, 111).

3.2.4 Activité sur l'aggrégation plaquettaire

En inhibant la synthèse de thromboxanes (TXA₂), les A.I.N.S inhibent l'aggrégation plaquettaire et donc induisent une prolongation du temps de saignement. Ce dernier effet est peu significatif chez des animaux sains. Par contre, il peut être dangereux chez des animaux prédisposés aux hémorragies (anomalies de la coagulation sanguine, ulcères digestifs, interventions chirurgicales,...).

D'autre part, cet effet anti-plaquettaire peut être recherché dans la prévention des pathologies microvasculaires et thromboemboliques.

3.2.5 Activité anti-endotoxinique

Dans des conditions pathologiques comme lors de choc endotoxinique, certaines prostaglandines peuvent être libérées en quantité excessive et perturber l'homéostasie cardiovasculaire. Certaines études ont montré que les altérations hémodynamiques, qui jouent un rôle majeur dans la gravité de ce syndrome, sont associées à une augmentation du taux de certains médiateurs dont PGI₂ et TXA₂. De plus, il a été montré expérimentalement une action préventive de quelques A.I.N.S sur certains effets néfastes du choc. Même si elle semble logique, cette action des A.I.N.S sur le choc est encore à démontrer dans des conditions de terrain (111).

3.3 Particularités des molécules étudiées

3.3.1 L'acide acétylsalicylique

L'aspirine est essentiellement anti-inflammatoire, anti-pyrétique, analgésique et anti-aggrégant plaquettaire. C'est le composé le plus étudié et pour lequel on aura donc le plus de précisions concernant ses propriétés et leurs origines.

Comme pour la plupart des A.I.N.S, les propriétés de l'aspirine sont principalement dues à l'inhibition de la cyclo-oxygénase et donc de la synthèse des prostaglandines. Sa particularité par rapport aux autres A.I.N.S est de pouvoir acétyler les protéines (72). Elle se fixe sur la COX-1 et sur la COX-2 avec tout de même une nette préférence pour la première (70) et ce faisant, elle donne son groupement acétyl à la COX, abîmant ainsi irréversiblement l'enzyme (100). De cette façon, l'aspirine bloque de façon définitive l'accès de l'acide arachidonique au site catalytique.

◆ Action anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire de l'aspirine est surtout présente à haute dose (4 à 6 g/jour) (181). En plus de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, l'aspirine et les autres salicylates inhibent également la formation et la libération des kinines (médiateurs de l'inflammation venant des protéines plasmatiques) (14) et favorisent la stabilisation des membranes lysosomiales (35). De plus, ils découplent la réaction d'oxydation de la réaction de phosphorylation, ce qui diminue l'énergie nécessaire au processus inflammatoire (cf. ci-dessus (14), Jenkins, 1985 d'après (100)). L'aspirine est également capable d'inhiber des isomérases ou des synthétases spécifiques et donc d'empêcher la production de prostaglandines spécifiques (14). L'aspirine limite aussi l'activation des cellules inflammatoires (181).

◆ Action analgésique (35)

L'aspirine a plutôt une action antalgique que véritablement analgésique car elle n'a pas d'effet direct sur l'hyperalgie (13). Elle permet donc de soulager les douleurs d'intensité faible à moyenne, survenant dans des structures tégumentaires (céphalées, myalgies, arthralgies...) (72) mais pas les douleurs viscérales (45). En plus de ces actions périphériques, des effets directs de l'aspirine sur le système nerveux central ont été décrits (Dubas et Parker, 1971 d'après (35), 140). Les mécanismes évoqués dans cette activité centrale n'ont pas été clairement définis. Cependant, ils se résument probablement à une diminution de la synthèse des prostaglandines au niveau des voies de conduction et des centres d'intégration de la douleur, ainsi qu'à une libération de sérotonine au niveau de ces centres (à ce niveau la sérotonine est impliquée dans la modulation de la douleur, alors qu'elle est algogène au niveau des récepteurs) (140).

◆ Action anti-thrombotique (14)

Contrairement aux autres A.I.N.S, l'aspirine induit un blocage **irréversible** de la coagulation des plaquettes, avec comme conséquence, une inhibition de l'aggrégation plaquettaire pendant plusieurs jours après administration d'une dose unique (111).

3.3.2 L'ibuprofène

L'ibuprofène est un inhibiteur réversible de la cyclo-oxygénase (101). Il entre donc en compétition avec l'acide arachidonique au niveau du site actif de la COX. C'est un inhibiteur mixte avec un ratio COX 1 / COX 2 de 15 (70). Ses propriétés sont essentiellement anti-inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques. Chez l'Animal, l'ibuprofène est plus puissant que l'aspirine tant pour lutter contre l'inflammation que pour réduire la fièvre ou la douleur ; il est 20 fois plus efficace que l'aspirine pour faire baisser une hyperthermie induite chez le Rat et 30 fois plus dans la suppression de la douleur de compression de la queue du même animal. L'ibuprofène inhibe l'aggrégation plaquettaire induite par le collagène, l'adénosine diphosphate (A.D.P) et l'adrénaline ; cependant, ses propriétés anti-aggrégantes n'ont pas la même étendue que celles de l'aspirine (Adams *et al*, 1969 d'après (44)).

◆ Action anti-endotoxinique

L'ibuprofène a été utilisé expérimentalement pour lutter contre les altérations hémodynamiques lors de choc endotoxinique chez le Chien (Balk *et al*, 1988 d'après 14).

3.3.3. Le diclofénac

Le diclofénac est un inhibiteur réversible de la cyclo-oxygénase. Il exerce plutôt une sélectivité pour COX 2 avec un ratio COX 1 / COX 2 de 0.7 (70). Il possède les propriétés suivantes: c'est un antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et c'est un inhibiteur de courte durée des fonctions plaquettaires (177).

3.3.4 Le piroxicam

Le piroxicam est un inhibiteur réversible de la cyclo-oxygénase avec un ratio COX1 / COX2 de 250 donc avec une sélectivité pour COX 1 (70). Il possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. C'est également un inhibiteur des fonctions plaquettaires (177).

4 Indications et posologies chez l'Homme et l'Animal

4.1 l'acide acétylsalicylique

4.1.1 Chez l'Homme (72, 113)

Chez l'Homme, l'aspirine est utilisé principalement comme analgésique et antipyrétique ; on l'utilise également dans le traitement ou la prévention de maladies en rapport avec une hyperaggrégabilité plaquettaire comme la maladie artérielle coronaire et la thrombose veineuse.

La posologie est de 40 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises dans le premier cas (avec un maximum de 3 g par jour) et de 5 mg/kg/j en tant qu'anti-aggrégant (177).

Le tableau XVIII rassemble les présentations des principales spécialités humaines à base d'acide acétylsalicylique.

Tableau XVIII : Principales présentations à base d'acétylsalicylique disponibles sur le marché (177)

COMPRIMES	GELULES	POUDRE POUR SUSP. BUVABLE	SOL. INJECTABLE
100 mg (/20)	325 mg (/28)	75 mg (/30)	500 mg/fl.(/6)
300 mg (/30)		100 mg (/20, 28)	
320 mg (/60)		160 mg (/28, 30))	
324 mg (/20 ou 40)		250 mg (/20)	
330 mg (/2x10)		300 mg (/30)	
400 mg (/10 ou 20)		500 mg (/20)	
500 mg (/20, 24, 36, 50, 2x15, 2x10)		1 g (/20)	
1 g (/15, 20, 2x10)			

4.1.2 Chez le Chien (14, 38)

L'indication principale de l'aspirine chez le Chien est le traitement des maladies orthopédiques inflammatoires et dégénératives. On l'utilise donc pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, le L.E.D, l'arthrose, les douleurs musculaires et la douleur postopératoire (38). Les posologies recommandées sont alors de 10 à 20 mg/kg toutes les 12 heures en tant qu'analgésique, de 40 mg/kg toutes les 18 heures en tant qu'anti-inflammatoire et de 25 mg/kg toutes les 12 heures dans le traitement des maladies auto-immunes.

L'aspirine est également utilisée chez le Chien dans le traitement ou la prévention de l'uvéite à la dose de 10 mg/kg *per os* et avant une intervention chirurgicale oculaire à la dose de 25 à 35 mg/kg/jour (réduction des synéchies postérieures).

Enfin, l'activité anti-aggrégante de l'aspirine est exploitée chez le Chien dans le traitement des thrombo-embolies associées au parasitisme du cœur ; la dose requise est alors de 10 mg/kg/j.

4.1.3 Chez le Chat (14, 38)

Il est souvent dit à tort que l'aspirine est contre-indiquée dans l'espèce féline, c'est pourquoi elle est peu utilisée chez cette espèce. Les indications de l'aspirine chez le Chat sont pourtant à peu près les mêmes que chez le Chien, cependant, pour les raisons pharmacocinétiques que l'on a vu plus tôt, la posologie et surtout la fréquence d'administration seront différentes. La dose recommandée pour lutter contre la douleur et la fièvre est de 10 à 20 mg/kg tous les 2 jours ; pour un effet anti-inflammatoire, des doses de 10 mg/kg/jour (74) à 25 mg/kg/jour (183) ou de 42 mg/kg tous les 3 jours (Wilcke, 1984 d'après (38)), selon les auteurs, seraient nécessaires. La posologie préconisée avant une chirurgie intra-oculaire serait de 15 mg/kg tous les 3 jours (Wyman, 1986 d'après (38)).

4.1.4 Chez le Cheval (13, 45, 103)

Peu utilisée car supplantée par d'autres anti-inflammatoires plus puissants, l'aspirine est dans cette espèce plutôt administrée par voie intra-veineuse (faible absorption *per os*). Une dose de 35 mg/kg I.V toutes les 6 heures serait nécessaire à un effet anti-inflammatoire.

4.1.5 Chez les rongeurs

Pour lutter contre la douleur, on peut utiliser l'aspirine chez le Rat à la posologie de 100 mg/kg toutes les 4 heures et chez la Souris à la posologie de 120 à 305 mg/kg (Wright et al, 1985 d'après (13)). Chez le Hamster et la Gerbille, des doses de 240 mg/kg/jour peuvent être distribuées *per os*. Chez le Cobaye, la posologie est de 86 mg/kg toutes les 4 heures (18).

4.1.6 Chez le Lapin (18)

La posologie chez le Lapin est de 50 à 100 mg/kg 1 à 2 fois par jour *per os* ou par voie sous-cutanée.

4.2 L'ibuprofène

4.2.1 Chez l'Homme (177)

L'ibuprofène fait partie de nombreuses spécialités humaines d'usage courant. Ne nécessitant pas d'ordonnance, c'est l'un des A.I.N.S les plus vendus au monde après l'aspirine. Il est utilisé chez l'Homme dans le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée (céphalées, douleurs dentaires ...), et comme antipyrétique à la posologie de 200 à 400 mg à renouveler si besoin toutes les 6 heures (avec un maximum de 1.2 g/jour). Le tableau XIX regroupe les principales présentations existantes en ibuprofène.

Tableau XIX : Présentations des principales spécialités disponibles contenant de l'ibuprofène (177)

PRESENTATIONS DISPONIBLES EN IBUPROFENE				
COMPRIMES	GELULES	SUSPENSION BUVABLE	SUPPO.	CREMES ET GELS
100 mg (boite de 40)	200 mg (b.de 30)	20 mg/ml (fl.de 150 ml ou 200ml)	500 mg (b.de 12)	2,5 g par tube
200 mg (tube de 10, bte de 20, 24 ou 30, plq de 10)				
300 mg (LP, bte de 30)				
400 mg (b.de 20 ou 30)				

Etant donné sa faible marge de sécurité (voir chez le Chien), l'ibuprofène n'est pas utilisé de manière courante en médecine vétérinaire. Il existe cependant deux spécialités vétérinaires qui en contiennent, elles concernent les carnivores domestiques et les chevaux (ALGOSEDALND, MOTRICITND).

4.2.2 Chez les carnivores domestiques (51)

L'ibuprofène est indiqué chez le Chien et le Chat dans le traitement de pathologies ostéo-articulaires, notamment dans :

- les troubles inflammatoires du tissu conjonctif et du système O.R.L.,
- le syndrome inflammatoire et douloureux du système ostéo-articulaire,
- les arthroses cervicales, dorsales, ou lombaires,
- les affections articulaires,
- les rhumatismes inflammatoires.

La posologie est de 20 mg/kg/jour en deux prises en cas de traitement court et de 10 mg/kg/jour en deux prises lors d'un traitement supérieur à une semaine. Cependant, des posologies plus restrictives seraient à considérer du fait des cas d'intoxications à des doses thérapeutiques ; il semble qu'une dose de 5 mg/kg/jour en deux prises serait plus prudent (38).

4.2.3 Chez le Cheval (51)

L'ibuprofène (MOTRICIT EQUINND) est indiqué chez les chevaux de sport et de course, dans le traitement :

- des troubles inflammatoires du tissu conjonctif,
- du syndrome inflammatoire et douloureux du système ostéo-articulaire (polyarthrite, arthrose, traumatisme de l'appareil locomoteur...)
- des affections articulaires,
- des tendinites,
- des lombalgies et cervicalgies.

La posologie est alors de 100 mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours chez le poulain et de 25 g deux fois par jour chez le cheval adulte.

4.3 Le diclofénac (177)

Le diclofénac est utilisé chez l'Homme en pathologie ostéo-articulaire essentiellement. Il est employé chez l'enfant dans le traitement des rhumatismes inflammatoires infantiles à la posologie de 2 à 3 mg/kg/jour en 2 à 3 prises.

Chez l'adulte, on l'utilise dans le traitement au long cours :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,...)
 - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes,
- et dans des traitements de courte durée, lors :
- de poussées d'arthrose, de lombalgies,
 - de tendinites et de bursites,
 - mais aussi lors de dysménorrhées essentielles ou de coliques néphrétiques.

Sa posologie est alors de 150 mg/jour/adulte en 3 prises en traitement d'attaque puis de 75 à 100 mg/jour/adulte en 2 prises en entretien. Le tableau XX regroupe les principales présentations des spécialités contenant du diclofénac.

Tableau XX : Présentations des spécialités humaines disponibles contenant du diclofénac (177)

PRESENTATIONS DISPONIBLES EN DICLOFENAC				
COMPRIMES	CREMES ET GELS	SUPPO	SOLUTION INJECTABLE	COLLYRE
25 mg (b.de 30, plq de 10)	0,5 g/tube	25 mg (b.de 10)	75 mg/3 ml (b.de	1 mg/ml (flacon de 5 ml, réc.de 0,3ml (b.de 20 ou 100))
50 mg (b.de 30, plq.de 10)	0,6 g/tube			
100 mg (LP, b.de 15)				
GRANULES POUR SUSP. BUVRABLE (SACHETS)	COMPRESSES IMPREGNEES	100 mg (b.de 10)	2 ou 10 amp.)	
50 mg /sachet (bte de 21)	140 mg/compr. (boite de 5)			

Il n'existe aujourd'hui aucune indication du diclofénac dans les autres espèces et aucune spécialité vétérinaire n'est par conséquent commercialisée.

4.4 Le piroxicam

4.4.1 Chez l'Homme

On retrouve pour cette molécule à peu près les mêmes indications que pour le diclofénac mais le piroxicam n'est pas autorisé chez l'enfant de moins de 15 ans.

On l'emploie dans le traitement au long cours :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,...),
 - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes,
- et dans le traitement symptomatique de courte durée :
- des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires (tendinites, bursites...),
 - des affections aiguës post-traumatiques de l'appareil locomoteur,
 - des arthrites microcristallines,
 - des radiculalgies,
 - des poussées d'arthrose.

Sa posologie est de 10 à 40 mg/jour selon l'indication et la période du traitement. Le tableau XXI regroupe les présentations des spécialités contenant du piroxicam.

Tableau XXI : Présentations des principales spécialités humaines contenant du piroxicam (177)

<i>PRESENTATIONS DISPONIBLES EN PIROXICAM</i>				
COMPRIMES	SOLUTION INJECTABLE	SUPPO.	POUDRE POUR SUSP. BUVABLE (SACHETS)	CREMES ET GELS
20 mg (bte de 14 ou 15, lyoph.(bte de 10))	20 mg/amp.de 1ml (b.de 1 ou 2 amp.)	20 mg (b.de 15)	20 mg/sachet (b.de 15)	250 mg/tube
GELULES				
10 mg (bte de 30)				
20 mg (bte de 15)				

4.4.2 Chez le Chien

Il n'existe pas de spécialité vétérinaire comportant le piroxicam, son utilisation en médecine vétérinaire est uniquement empirique. Il semble avoir une indication dans les atteintes inflammatoires du bas appareil urinaire du Chien (cystite, urétrite, carcinome vésical ou urétral) (121) et dans l'arthrose (109) ; il est alors utilisé *per os* à la posologie de 0.3 mg/kg/jour pendant 2 jours puis à 48 heures d'intervalle (121). Le piroxicam a été utilisé également avec succès en cancérologie, dans le traitement de tumeurs rectales chez le Chien à la posologie de 1.4 mg/kg sous forme de suppositoires, ou encore dans le traitement de carcinomes à cellules squameuses de la cavité buccale.

5 Etude toxicologique

5.1 Circonstances d'intoxications

Il y a trois circonstances majeures d'intoxications par les A.I.N.S :

- automédication par le propriétaire
- ingestion accidentelle
- erreur de dosage par le vétérinaire traitant l'animal ou par le propriétaire lors d'un traitement prescrit par un vétérinaire et mal suivi

L'aspirine est l'A.I.N.S le plus souvent incriminé en 1992 (95). Il concerne 42 % des cas du C.A.P.A.A dans la catégorie anti-inflammatoires. Les animaux intoxiqués sont des chiens, des chats, un perroquet et un cobaye. Près de 29 % des vétérinaires citent les A.I.N.S dans les médicaments humains responsables d'intoxications. C'est le Chien qui est le plus souvent touché, la plupart du temps suite à une ingestion accidentelle ; chez le Chat, la cause la plus fréquente d'intoxication est l'automédication par le propriétaire.

5.2 Doses ingérées et doses toxiques

Chez certains animaux, les doses toxiques en A.I.N.S sont proches des doses thérapeutiques. L'apparition d'effets indésirables voir de signes de toxicité est donc fréquente lors de l'utilisation courante. Les doses pour lesquelles on a une toxicité importante chez presque tous les individus sont citées dans le paragraphe consacré aux symptômes.

5.2.1 L'acide acétylsalicylique

Les quantités d'acide acétylsalicylique ingérées dépendent des présentations, sachant que les formes les plus utilisées sont les comprimés dosés à 330, 500 et 1000 mg. Ils sont disponibles la plupart du temps en boîtes de deux tubes de 10 comprimés. Les sachets de poudre pour suspension orale sont également très utilisés notamment chez les enfants (cf. tableau XVIII).

Les doses ingérées en une prise par les chiens et chats (données du C.A.P.A.A) varient de 175 mg/kg à 1200 mg/kg. Dans la littérature, elles s'échelonnent en moyenne entre 50 et 200 mg/kg (80), ce qui correspond à 2 à 8 fois la dose thérapeutique vétérinaire conseillée.

Chez le Chien, la limite toxique se situe à 50 mg/kg où on voit apparaître des signes de toxicité digestive (178). Chez le Chat, 33 mg/kg/jour ont suffi pour provoquer une anorexie partielle et un abattement après la première dose, et des vomissements dès la quatrième dose (105).

5.2.2 L'ibuprofène

D'après les données du C.A.P.A.A, les doses ingérées vont de 200 mg/kg (10 à 20 fois la dose thérapeutique) à 1200 mg/kg (60 à 120 fois la dose thérapeutique). Selon les études, on trouve des doses ingérées ayant provoqué des symptômes qui vont de 10 mg/kg à 1600 mg/kg (C.N.I.T.V Lyon, 80) ou encore de 42 à 175 mg/kg (183). Un cas d'intoxication aiguë par l'ibuprofène chez un furet a été décrit par Cathers *et al* en 2000 (31). L'animal a ingéré un comprimé de 500 mg d'ibuprofène, ce qui correspond à une dose de 347 mg/kg.

A dose thérapeutique, des signes de toxicité digestive peuvent survenir chez le Chien et le Chat (9, 69, 153, 160, 178). Cette sensibilité de certains individus aux A.I.N.S dépend de plusieurs facteurs tels qu'une insuffisance rénale préexistante, de l'âge ou même de la race chez le Chien ; ainsi, l'étude de Poortinga et Hungerford (1997) montre que la toxicité gastro-intestinale de l'ibuprofène est plus importante chez le berger allemand et moins importante chez le labrador (136).

Cependant, en règle générale, une seule ingestion d'une dose de 70 mg/kg d'ibuprofène ne provoque pas de symptômes. C'est à partir de 100 mg/kg chez le Chien et 50 mg/kg chez le Chat que l'atteinte digestive est importante (101).

5.2.3 Le diclofénac

Aucun cas du C.A.P.A.A concernant le diclofénac ne précise la dose qui a été ingérée par l'animal. Dans la littérature, les doses ingérées vont de 2 à 10 mg/kg en moyenne avec le cas d'un chat ayant ingéré 90 mg/kg (86).

Des signes digestifs sont décrits dès 2 mg/kg chez le chien. Joguet rapporte le décès d'un chat après une dose de 50 mg de diclofénac (environ 1 à 2 mg/kg) (86). Les études de toxicité réalisées avant la mise sur le marché de la molécule ont permis d'établir une D.L.50 de 42 mg/kg I.V (80) et de 59 mg/kg *per os* (25) chez le Chien, de 116 mg/kg I.V et 130 mg/kg I.M chez la Souris, de 53 mg/kg I.V et 23 mg/kg I.P chez le Rat, et enfin de 157 mg/kg chez le Lapin (86).

5.2.4 le piroxicam

La dose ingérée précisée par le C.A.P.A.A est de 30 mg/kg ; cependant, il ne s'agit pas d'une dose moyenne puisqu'un seul cas précise la quantité de piroxicam ingérée par l'animal. Dans la littérature, on trouve des doses de 4.6 à 50 mg/kg en prise unique, et des doses de 1 à 2 mg/kg/jour en administrations répétées sur 5 jours (86).

Les doses toxiques peuvent être assez faibles. On peut observer des ulcérations et hémorragies digestives à des doses de 0.28 mg/kg/j (dose inférieure à la dose thérapeutique) à jours alternés pendant 7 jours (161) et 0.8 mg/kg/j toutes les 48 heures (Thomas, 1987 d'après (109)). A 1 mg/kg/j, une nécrose papillaire peut survenir (Wiseman, 1983 d'après (109)). Boothe (d'après (86)) donne une dose létale 50 chez le Chien supérieure à 700 mg/kg. Dans l'étude pharmacologique et clinique du FELDENEND, des D.L.50 de 360 mg/kg et de 270 mg/kg sont rapportés respectivement chez la Souris et chez le Rat (d'après (86)).

5.3 Symptômes

5.3.1 Symptomatologie générale des intoxications par les A.I.N.S (95, 100)

Troubles digestifs :

L'atteinte du tractus gastro-intestinale est souvent la première et la plus importante manifestation d'une intoxication par les A.I.N.S. Les symptômes vont de la simple douleur abdominale à des vomissements et de la diarrhée hémorragiques, signes d'ulcérations mettant la vie du sujet en danger. Ils varient selon la molécule utilisée, la dose et l'espèce concernée. Chez le Chien, les vomissements sont quasi-systématiques ; cet effet émétique intervient très probablement dans l'évolution souvent favorable de l'intoxication dans cette espèce. Le Chat présente le plus souvent une anorexie seule.

L'atteinte digestive est souvent responsable d'une perte sanguine puis d'une anémie pouvant être très importantes (180). Les lésions gastriques et intestinales peuvent être également accompagnées d'une hypoprotéïnémie due à la perte en protéines plasmatiques.

Troubles rénaux :

L'atteinte rénale est assez fréquente également. Elle entraîne oligurie, anurie avec parfois une augmentation importante de l'urémie. Une anorexie, une prostration et des vomissements peuvent ainsi apparaître. Selon l'A.I.N.S, la dose et l'espèce, on peut observer une néphrite interstitielle aiguë, un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale.

Troubles nerveux et généraux :

On peut noter une prostration, des convulsions ou même un coma. Chez le Chat, ces symptômes nerveux dominent le tableau clinique, la prostration précédant souvent un coma. Chez les jeunes chiens, des convulsions sont fréquemment observées.

Troubles hématologiques :

Des troubles hématologiques sont parfois notés, généralement plusieurs jours après l'ingestion : anémie, hématomes, épistaxis, purpura associés à une augmentation du temps de saignement.

Troubles hépatiques :

Des lésions hépatiques ont été parfois mentionnées (100). Le mécanisme de cette atteinte hépatique est inconnu mais celle-ci n'est guère étonnante compte-tenu du rôle central du foie dans le métabolisme des A.I.N.S.

Troubles métaboliques :

Dans les intoxications à l'aspirine, une acidose métabolique est fréquemment observée. En effet, les salicylés peuvent stimuler directement le centre respiratoire du cerveau, provoquant alors une hyperventilation (alcalose respiratoire). Ceci entraîne une excrétion rénale accrue de bicarbonates d'où l'acidose métabolique (100).

5.3.2 Evolution du tableau clinique en fonction de l'A.I.N.S concerné

Il peut être intéressant de faire un parallèle entre le tableau clinique observé chez différentes espèces animales et les symptômes décrits chez l'Homme. Pour chaque molécule, une brève description des symptômes chez l'Homme sera donc exposée.

5.3.2.1 L'aspirine

◆ Chez l'Homme

Le tableau clinique de l'intoxication par l'aspirine chez l'homme est dominé par une atteinte de l'estomac et du S.N.C. On observe ainsi des nausées, des vomissements, des bourdonnements d'oreilles, une surdité, de la transpiration, des troubles de la vision, une irritabilité et dans les cas les plus sévères une confusion, du délire, un coma et un œdème cérébral ; les centres respiratoires sont également touchés puisque l'on peut observer une tachypnée. Une insuffisance rénale aiguë et des troubles métaboliques tels que l'acidose, une hypokaliémie, des modifications de la natrémie et de la glycémie sont aussi rapportés (124).

◆ Chez les carnivores domestiques

Dans l'intoxication par l'aspirine chez le Chien, les symptômes sont uniquement digestifs avec essentiellement des vomissements à partir d'une ingestion estimée à 50 mg/kg. A partir de 400 à 500 mg/kg, on observe des ulcères gastriques accompagnés d'hématémèse, une hyperthermie, une hyperventilation, des convulsions et un coma (178). Des décès sont même rapportés à des doses de 100-110 mg/kg (112).

Chez le Chat, il y a prédominance des symptômes dus à la dépression du système nerveux central (91) ; ainsi, on observe d'abord une prostration et une anorexie, puis des vomissements avec hémorragie gastrique, une hépatite, une anémie, une hypoplasie de la moelle osseuse et une hyperpnée (100). Des doses de 110 mg/kg peuvent entraîner une anémie sévère, une hypoplasie médullaire, une dépression intense et la mort (130). Une hyperthermie est également fréquemment rapportée dans cette espèce (et peut parfois faire suite à une hypothermie) ; elle est liée à l'action découplante de l'acide salicylique : l'inhibition de la synthèse d'A.T.P et l'emballement du cycle de Krebs génèrent une libération d'énergie sous forme de chaleur (95).

◆ Chez le Cheval

Une simple et unique dose de 20 mg/kg provoque une augmentation du temps de saignement chez le cheval. Trujillo *et al*, 1981 ont montré que l'administration de 6 à 12 g d'aspirine par jour *per os* à un cheval pendant plusieurs semaines le prédisposait à de fréquentes hémorragies (épistaxis) (79).

5.3.2.2 L'ibuprofène

◆ Chez l'Homme

Dans la plupart des cas de surdosage en ibuprofène chez l'Homme, les signes cliniques sont uniquement digestifs ; on peut décrire des nausées, des vomissements, de la douleur abdominale et de l'hématémèse. Dans les cas les plus sévères, s'ajoutent des maux de tête, des bourdonnements d'oreilles puis un nystagmus et un coma. Une insuffisance rénale aiguë avec hématurie et protéinurie est également possible (124).

◆ Chez les carnivores domestiques

Dans l'intoxication aiguë par l'ibuprofène chez le Chien, pour une dose de 100 à 125 mg/kg, on observe d'abord uniquement une atteinte digestive (vomissements, diarrhée, douleur abdominale, anorexie). A partir de 175 à 200 mg/kg, les reins commencent à être touchés (P.U.P.D, oligurie, urémie, hyperkaliémie), une insuffisance rénale aiguë due à l'ischémie apparaît. Après 400 à 500 mg/kg, on observe en plus une atteinte du S.N.C avec convulsions, coma, ataxie, incoordination et apparition d'un état de choc (178). Lors d'administration prolongée, à 8 ou même 16 mg/kg/jour pendant 1 mois, (1) a montré l'absence de signes cliniques chez le Chien ; cependant des ulcères gastriques et une inflammation intestinale post-mortem ont été découverts. Il a été montré par ailleurs que des ulcères gastriques perforants pouvaient se former parfois chez le chien à la même dose (ibuprofène : 8 mg/kg/jour pendant 1 mois) (178) ; ces ulcères se trouvent alors préférentiellement au niveau de l'antra pylorique (1). Chez le Chat, les signes cliniques digestifs apparaissent pour des doses deux fois moindres (50 mg/kg) ; en revanche, les signes rénaux puis neurologiques apparaissent aux mêmes doses que pour le Chien (101).

◆ Chez le Furet (31)

5.3.2.3 Le diclofénac

◆ Chez l'Homme (86)

Les symptômes les plus fréquents et les plus importants d'une intoxication au diclofénac découlent de l'atteinte digestive. D'après les différentes études réalisées, ils concerneraient entre 13,5 et 25 % des patients. On observe des douleurs épigastriques, des nausées, des vomissements et de la diarrhée et plus rarement des ulcères.

Des effets sur le système nerveux et les organes sensoriels sont également rapportés : des maux de tête, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou au contraire de la somnolence sont ainsi décrits.

L'atteinte rénale peut être majeure avec des nécroses papillaires rénales, des néphrites interstitielles et des syndromes néphrotiques.

Des anomalies sanguines telles que des anémies hémolytiques, des thrombocytopenies, des neutropénies et des agranulocytoses sont décrites ; on peut observer des saignements spontanés et des hématomes.

Les lésions hépatiques sont rares mais une augmentation des paramètres biochimiques hépatiques et des hépatites cliniques ont été rapportés.

Bien que le diclofénac intervienne de façon importante dans les intoxications nous intéressant, aucune étude expérimentale et peu de cas cliniques décrits dans la littérature font référence à la toxicité de cet A.I.N.S chez les animaux domestiques. La description des symptômes se fera donc essentiellement grâce aux données du C.A.P.A.A. et des vétérinaires ayant répondu au questionnaire.

◆ Chez le Chien

Kumar *et al* (1996) décrivent un cas d'intoxication chez un doberman de 6 ans présentant des vomissements persistants ne répondant pas aux anti-émétiques habituels depuis une semaine ; les autres symptômes notés étaient une perte de poids, une alternance de diarrhée et de selles normales, une déshydratation, une prostration et une tachycardie avec arythmie. Le chien avait en fait reçu du diclofénac (dose non précisée) pendant au moins une semaine, et présentait donc une gastrite probablement ulcérate (102).

Les symptômes décrits dans les cas du C.A.P.A.A (C.A.P.A.A d'Alfort de 1992 à 1996, 86) et dans la littérature (25) sont essentiellement digestifs (vomissements et diarrhée hémorragiques). De rares signes en « hypo », tels que de la prostration, une ataxie, une parésie ou un coma sont également rapportés. Une atteinte rénale est à craindre à partir de 150 à 200 mg/kg (25).

◆ Chez le chat

Des symptômes digestifs sont décrits dans tous les cas (méléna, vomissements). Une prostration, une anorexie, une hypothermie, une ataxie, une bradypnée et de l'ictère (hépatite) sont également rapportés (86).

5.3.2.4 Le piroxicam

◆ Chez l'Homme

Lors d'intoxication par le piroxicam chez l'Homme, on observe comme pour les autres A.I.N.S des signes digestifs prédominants : nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale. L'atteinte du S.N.C se traduit par de l'excitabilité, une hyperventilation, des troubles de la vision, puis par une hyperréflexie, des convulsions et un coma. Une insuffisance rénale aiguë et un dysfonctionnement hépatique sont également possibles (124).

Nous ne disposons que de très peu de travaux traitant de la toxicité du piroxicam chez d'autres espèces que l'espèce humaine. Il s'agit d'études réalisées à des doses proches de la dose thérapeutique et de quelques cas cliniques d'intoxications aiguës ; toutes ces données ne concernent que l'espèce canine.

◆ Chez le Chien

En 1978, Wiseman constate des lésions gastriques et une nécrose papillaire rénale chez des animaux ayant reçu 1 mg/kg/j de piroxicam pendant un an (d'après (63)).

Lors de l'étude réalisée par Sumano *et al*, le piroxicam est administré par voie orale à la dose de 0,6 mg/kg/j pendant 7 jours à 12 chiens et pendant deux fois 7 jours séparés par un intervalle de trois jours à 12 autres chiens. Sur les 24 chiens ainsi traités, deux ont été précocement écartés de l'étude en raison de l'apparition d'ulcérations gastriques importantes (165).

En 1987, Thomas rapporte des symptômes d'intoxication tels que des ulcérations gastro-intestinales et des hémorragies suite à l'ingestion de piroxicam pendant 10 jours à la posologie de 0,8 mg/kg/48h (167).

En 1991, Spellman décrit un cas d'intoxication sur un braque de weimar de 5 ans ayant reçu 0,28 mg/kg/jour de piroxicam à jours alternés ; après une semaine de traitement, ce chien présentait de l'hématémèse et du méléna disparaissant 3 jours après l'arrêt du médicament (161).

Tableau XXII : Doses toxiques minimales et dominante symptomatologique des intoxications par les A.I.N.S étudiés chez le Chien et le Chat (25, 86, 91, 101, 105, 178, 161, 165, 167)

MOLECULES	DOSES TOXIQUES MINIMALES	SYMPTOMES LES PLUS FREQUENTS
Acide acétylsalicylique	Chien : 50 mg/kg	Atteinte digestive avec vomissements et ulcères
	Chat : 33 mg/kg	Dépression du S.N.C avec prostration et anorexie
Ibuprofène	Chien : 100 mg/kg	Atteinte d'abord digestive, rénale puis du S.N.C dans les deux
	Chat : 50 mg/kg	
Diclofénac	Chien : 2 mg/kg	Atteinte d'abord digestive avec vomissements et diarrhée
	Chat : 1 mg/kg	
Piroxicam	Chien : 0,28 mg/kg	Atteinte digestive avec hémorragies (hématémèse, méléna)

5.4 Physiopathologie de la toxicité des A.I.N.S (70)

5.4.1 Sur le tractus digestif

L'effet ulcérogène des A.I.N.S sur la muqueuse gastrique ou duodénale est connu depuis longtemps. La première lésion observée est une congestion plus ou moins diffuse.

Puis, apparaissent des pétéchies, des nappes hémorragiques sur et/ou dans la muqueuse, auxquelles viennent s'ajouter des érosions puis des ulcères.

Plusieurs phénomènes concourent probablement à la genèse de cet effet ulcérogène :

- une attaque acide locale des composés,
- une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique,
- une baisse de l'efficacité de la barrière mucus-bicarbonates,
- d'autres perturbations des systèmes de défense, notamment la vasomotricité et les polynucléaires neutrophiles.

5.4.1.1 Attaque acide directe

Les données les plus précises sur l'attaque acide directe concerne l'aspirine. Cependant, ce mode d'action est aussi envisageable avec les A.I.N.S acides administrés par voie orale. Dans l'estomac des carnivores, de l'homme et du porc, le pH est tel qu'ils restent sous une forme non ionisée qui les autorise à pénétrer dans les cellules, grâce à leur liposolubilité. Là, ils s'ionisent et s'accumulent (piégeage intracellulaire). Ceci perturbe le fonctionnement normal des cellules épithéliales. Le mécanisme exact n'est pas clair. La rétrodiffusion des protons libérés par l'ionisation des A.I.N.S, ainsi qu'un découplage de la phosphorylation oxydative ont été invoqués. Les formes parentérales ne présentent pas cet inconvénient ce qui ne veut pas dire qu'elles ne sont pas ulcérogènes car les autres mécanismes interviennent. Il convient de se méfier aussi des formes à enrobage gastro-résistant : le pylore du chien ne laisse passer que de fines particules (moins de 5 mm dans les conditions normales). Si le comprimé stagne dans l'estomac, il finit par libérer l'A.I.N.S au contact de la muqueuse. C'est ce qui s'est produit dans le cas d'un greyhound intoxiqué par de l'aspirine à dose thérapeutique ; l'animal a alors présenté une hémorragie gastrique très importante (156).

Il est donc préférable de recommander, dans tous les cas, une administration juste avant le repas.

5.4.1.2 Augmentation de la sécrétion acide

Dans la cellule bordante, les prostaglandines PGE2 et PGI2 participent au rétrocontrôle inhibiteur que les protons exercent sur leur propre sécrétion (régulation antro-antrale du pH gastrique). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines, sous l'action des A.I.N.S, aboutit à une augmentation de la sécrétion acide. Cet effet est probablement peu important aux doses normales d'A.I.N.S employées.

5.4.1.3 Baisse de l'efficacité de la barrière mucus-bicarbonates

La baisse de l'efficacité de la barrière mucus-bicarbonates est sans doute le point clé de l'action ulcérogène des A.I.N.S.

Les prostaglandines tiennent une place de choix dans la mise en place de la barrière mucus-bicarbonates qui permet à la muqueuse de se protéger contre sa propre sécrétion. Elles stimulent :

- la synthèse du mucus insoluble,
- la synthèse du surfactant,
- la diffusion des ions bicarbonates,
- la régénération cellulaire et la migration des cellules,
- le flux sanguin intramuqueux.

Les A.I.N.S, en bloquant la synthèse des prostaglandines, diminuent donc fortement l'efficacité de la barrière mucus-bicarbonates.

5.4.1.4 Autres actions

Depuis longtemps, on pense que les A.I.N.S ne bloquent que les cyclo-oxygénases. Ils pourraient donc dévier le métabolisme de l'acide arachidonique vers la synthèse de leucotriènes en plus grande quantité. Or, les leucotriènes ont des actions vasculaires directes (vasoconstriction, augmentation de perméabilité) et stimulent les leucocytes. Ils favorisent ainsi l'apparition de zones d'ischémie et libèrent des anions superoxydes. Leur effet pourrait participer à l'action érosive.

5.4.2 Sur le rein

5.4.2.1 Les prostaglandines et le rein

Les prostaglandines jouent un rôle majeur dans le contrôle du flux sanguin rénal, mais elles exercent aussi une action tubulaire.

Le rein est capable de préserver la filtration glomérulaire malgré des variations importantes de la pression artérielle. La filtration glomérulaire est un phénomène passif qui dépend principalement de la pression sanguine dans les capillaires glomérulaires. Lorsque celle-ci diminue, une riposte locale vise à la restaurer, et à maintenir la filtration : il y a vasodilatation de l'artériole afférente, d'où augmentation du débit de perfusion glomérulaire et de la pression capillaire, et vasoconstriction de l'artériole efférente, avec augmentation de la résistance à l'écoulement vers l'aval. La pression de filtration est ainsi préservée.

Les principaux facteurs vasodilatateurs qui, en agissant sur l'artériole afférente, sont les points clés du système, sont les prostaglandines, notamment PGI₂, prostacycline d'origine corticale, et PGE₂, d'origine médullaire (70, 145).

Les prostaglandines sont en outre indispensables au contrôle du flux sanguin médullaire, qui alimente les anses de Henlé et les tubes collecteurs. Le débit dans les vaisseaux médullaires est faible à l'état basal, la pression partielle en oxygène dans la médulla est donc toujours basse. La synthèse locale de prostaglandines E₂, vasodilatatrices, est donc un élément critique de la prévention locale contre l'ischémie.

Enfin, les prostaglandines ont également une influence directe sur les transports tubulaires. Elles exerceraient un effet inhibiteur sur la réabsorption de sodium et de chlore dans l'anse de Henlé et le tube collecteur, et sur les mouvements d'eau dépendant de l'A.D.H.

5.4.2.2 Les A.I.N.S et le rein

En bloquant la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices, les A.I.N.S modifient donc fortement le flux sanguin rénal, avec des conséquences sur la filtration glomérulaire et l'irrigation médullaire.

Le contrôle de la filtration glomérulaire est moins actif. Faute de prostaglandines, l'artériole afférente se contracte. Le flux sanguin rénal ainsi que la filtration glomérulaire chutent. L'animal traité par un A.I.N.S peut donc développer une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, hémodynamique (145). Le risque est d'autant plus important en cas d'hypoperfusion rénale préexistante (déshydratation, états de choc, hypotension, insuffisance cardiaque).

La diminution chronique du flux sanguin médullaire, ajouté à la baisse du flux sanguin rénal, peut aussi entraîner une ischémie médullaire, s'exprimant à long terme par une nécrose papillaire.

Les A.I.N.S sont également responsables d'une baisse de la libération de rénine (dépendante de prostaglandines libérées par la macula densa sous certaines conditions) ; le système rénine-angiotensine-aldostérone est donc en partie inhibé, ce qui provoque surtout un risque d'hyperkaliémie.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines natriurétiques et diurétiques entraînent, en particulier chez le Chat, une rétention hydrosodée.

B Le paracétamol

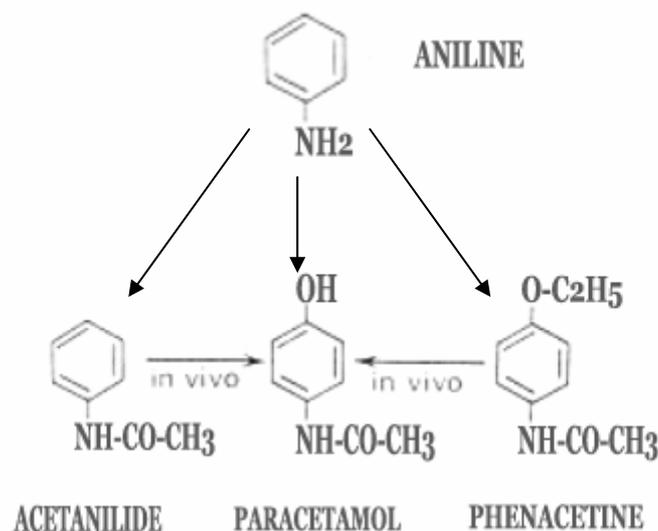
Introduit en médecine humaine dès 1893, le paracétamol n'a pourtant vu son utilisation s'intensifier qu'à partir des années 50 et ce tout d'abord dans des spécialités pédiatriques. Depuis, cet analgésique non morphinique connaît un très vif succès en particulier dans les pays anglo-saxons mais aussi en France où sa consommation augmente d'année en année. En effet, on ne dénombre pas moins de 70 spécialités pharmaceutiques humaines qui en contiennent (177). Principalement utilisé en tant qu'antipyrétique et antalgique, sa meilleure tolérance gastrique et son absence d'action anti-coagulante aux doses thérapeutiques le font préférer à l'aspirine chez les jeunes enfants et les personnes âgées, et en font un médicament clé de la pharmacie familiale ce qui explique son importance dans notre sujet.

Dès 1964, Eder (d'après (138)) décrit pour la première fois les risques hépatiques liés à l'administration de paracétamol chez le Chat et en 1966 des cas d'hépatotoxicité sévère sont rapportés chez l'Homme suite à l'ingestion de paracétamol (Black M., 1984). En 1974, le premier cas d'intoxication aiguë féline est décrit (115). En fait depuis 1980, de plus en plus d'intoxications humaines par le paracétamol sont recensées surtout chez les anglo-saxons (vente libre en drugstore et conditionnement important) et de façon logique on trouve de plus en plus d'animaux domestiques touchés en particulier des chats, l'espèce féline étant très sensible à cette intoxication comme nous allons le montrer dans ce qui suit.

1 Structure (108)

Le paracétamol appartient à la classe des dérivés de l'aniline, de celle-ci dérivent l'acétanilide, le paracétamol et la phénacétine (figure 27).

Figure 27 : Dérivés de l'aniline (119)



Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1 acétamido-4 benzène et il peut être considéré à la fois comme un dérivé de l'acétanilide et de la phénacétine, dont il représente d'ailleurs l'un des métabolites *in vivo*. On le trouve dans la littérature sous des noms divers : N-acétylparaminophénol (NADAP), acétamidophénol, acétylaminophénol, parahydroxyacétanilide. En fait, la dénomination commune recommandée par l'O.M.S. est paracétamol même si aux Etats Unis on le nomme acetaminophen.

La synthèse industrielle se fait à partir du paranitrophénol, par hydrogénation puis acétylation (action simultanée de l'acide et de l'anhydride acétique).

La pharmacomodulation du paracétamol n'a donné aucun composé présentant des intérêts supérieurs, le seul dérivé présentant un intérêt thérapeutique est le bénomilate, ester du paracétamol et de l'acide acétylsalicylique.

2 Propriétés physico-chimiques (108)

2.1 Propriétés physiques

Le paracétamol se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère.

2.2 Propriétés chimiques

La solubilité dans l'eau à 20°C est de 1.2 g pour 100 ml ce qui limite la quantité dans les préparations en sirops ou dans les comprimés effervescents ; cette solubilité est beaucoup plus importante dans l'eau bouillante. Soluble dans l'éthanol, le méthanol, le diméthyl formamide, l'acétone, l'acétate d'éthyle, le paracétamol est par contre peu soluble dans l'éther et insoluble dans le pentane et le benzène. Il est peu liposoluble ce qui implique qu'il ne soit pas retenu dans les graisses de l'organisme.

Le paracétamol est stable à l'état sec et en solution aqueuse sauf en milieu très alcalin ; c'est un acide faible, il se trouve donc essentiellement sous sa forme non ionisée dans l'estomac et dans l'intestin grêle ce qui facilite son absorption à ce niveau.

De nombreux procédés physico-chimiques sont utilisables pour caractériser et doser le paracétamol aussi bien dans les médicaments que dans les milieux biologiques.

3 Pharmacocinétique

3.1 Absorption

De par ses propriétés physico-chimiques, le paracétamol est rapidement et presque totalement absorbé au niveau du tube digestif (90 à 98 % de la dose ingérée (119)) en particulier au niveau de l'intestin grêle (42). Ceci explique que l'absorption dépende directement du temps de vidange gastrique (Nimmo *et al*, 1973 d'après (119)).

La résorption après administration rectale est légèrement inférieure à celle par voie orale (108) mais cette voie est cependant assez utilisée pour sa commodité d'emploi est la sécurité qu'elle procure.

3.2 Distribution

Des études faites dans l'espèce canine (que l'on peut étendre aux autres espèces) ont montré que le paracétamol est distribué pratiquement à tous les tissus de l'organisme excepté les graisses (car il est peu liposoluble) (108) ; les concentrations tissulaires maximales sont atteintes au niveau du foie et des reins.

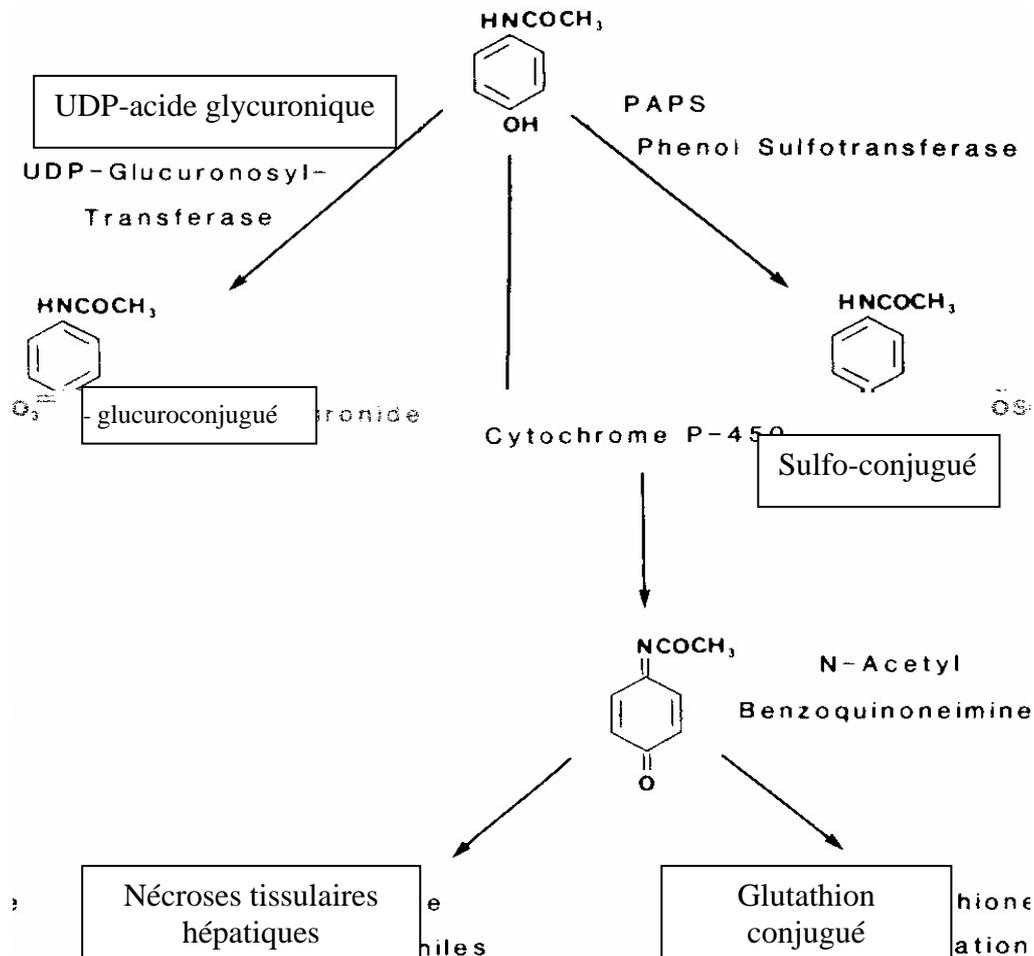
Les taux plasmatiques maxima, variables selon les individus et les modes d'administration, sont obtenus 60 à 90 minutes après ingestion du produit sous forme de comprimés mais en moins de 30 minutes avec une forme effervescente (119).

La liaison du paracétamol aux protéines plasmatiques est faible et aux doses thérapeutiques chez l'Homme, le paracétamol lié aux protéines n'est pas décelable (68).

3.3 Biotransformations

Les biotransformations du paracétamol ont lieu dans le foie, sous l'influence du système enzymatique microsomique. Elles ont été particulièrement bien étudiées par Mitchell *et al* (1973) (d'après (108)) et Jollow *et al* (1974) (90) et sont à l'origine de la toxicité du composé. Même si l'on peut noter quelques différences selon les espèces, on peut regrouper les différents processus mis en jeu dans un schéma global à la plupart des espèces :

Figure 28 : Biotransformations du paracétamol (45)



Chez la plupart des espèces, la majeure partie du paracétamol absorbé (pour une dose faible) est conjuguée par sa fonction phénol à l'acide glycuronique (glucuroconjugaison) et à l'acide sulfurique (sulfoconjugaison) ; les composés obtenus sont dépourvus de toxicité.

Le paracétamol qui n'est pas transformé par ces deux voies métaboliques est presque entièrement oxydé par le système du cytochrome P-450 des microsomes hépatiques en métabolite fortement électrophile, la N-acétyl p-benzoquinone imine (N.A.P.Q.I), toxique (Dahlin *et al*, 1984 d'après (119)). Cette dernière est alors en majorité détoxifiée par conjugaison avec le glutathion réduit en donnant des dérivés mercapturique et des conjugués à la cystéine ; en cas d'épuisement du stock de glutathion, la N.A.P.Q.I réagit irréversiblement avec les protéines hépatocellulaires induisant une nécrose hépatique (89).

On peut par ailleurs signaler l'existence d'une voie métabolique mineure existant notamment chez le Chien et le Chat et qui conduit par désacétylation à une amine primaire, le para-aminophénol, intervenant également dans la toxicité du paracétamol (46).

Enfin, 2 à 3 % du paracétamol absorbé reste inchangé et est éliminé directement par voie rénale (119).

Selon les espèces, la part de chacune des voies de transformation hépatique du paracétamol varie. L'étude des pourcentages de chaque métabolite éliminé dans l'urine chez l'Homme, le Chien, le Chat et divers rongeurs (tableaux XXIII (151) et XXIV (90)), ainsi que les différences d'excrétion en para-aminophénol (11.7 % chez le Chat contre 3.6 % chez le Chien et seulement 0.225 % chez l'Homme (Welch *et al*, 1966 d'après (41)) le montrent bien. Ceci explique en partie les différences de toxicité très nettes entre l'Homme et le Chat par exemple (voir pathogénie).

3.4 Elimination

Le paracétamol ne passe pratiquement pas dans la bile (80) et peu dans le lait ; en fait, il est essentiellement éliminé par voie urinaire (80 à 100 %)(119).

Les dérivés sulfoconjugués et glucuroconjugés sont ultrafiltrés et éliminés rapidement par sécrétion tubulaire. Le paracétamol est éliminé plus lentement car de suite après avoir été ultrafiltré, il est réabsorbé par diffusion passive tout au long du néphron (119).

Chez l'Homme, la demi-vie du paracétamol est de une à trois heures à doses thérapeutiques (10 à 20 mg/kg) et en cas de surdosage, elle n'est que modérément augmentée en l'absence d'atteinte hépatique (Rumack, 1996 d'après (66)). Par contre, chez les carnivores domestiques, les demi-vies aux mêmes doses sont plus faibles (30 minutes chez le Chat). Cependant, en cas de surdosage elles augmentent de façon beaucoup plus importante en particulier chez le Chat qui montre une capacité à éliminer le paracétamol 10 fois inférieure à celle du chien (tableau XXIII (151)).

Tableau XXIII : Demi-vie et pourcentage des différents métabolites du paracétamol chez le Chien et le Chat. Variations selon la dose de paracétamol administrée (151)

	PARACETAMOL		MOLECULES DETECTEES DANS L'URINE				
	DOSE (mg/kg)	DEMI-VIE	GLYCURONO-CONJUGUE	SULFO-CONJUGUE	GLUTATHION CONJUGUE	GLYCYL CONJUGUE	PARACETAMOL LIBRE
CHIEN	100	1,2	76,44 +/- 10,0	17,27 +/- 10,7	0	4,51 +/- 1,8	1,77 +/- 1,4
	200	1,2	75,23 +/- 8,5	19,75 +/- 6,7	0	3,14 +/- 1,8	1,89 +/- 1,0
	500	3,5	74,96 +/- 7,4	10,35 +/- 3,7	0,54 +/- 0,8	3,10 +/- 0,9	12,39 +/- 9,4
CHAT	20	0,6	1,34 +/- 2,4	92,00 +/- 3,8	0	4,68 +/- 2,0	2,00 +/- 1,0
	60	2,4	4,86 +/- 2,2	78,26 +/- 9,0	1,37 +/- 2,5	10,67 +/- 4,9	4,86 +/- 1,9
	120	4,8	16,11 +/- 6,8	56,96 +/- 13,3	2,33 +/- 2,1	9,65 +/- 7,1	14,95 +/- 7,1

Tableau XXIV : Pourcentage (+/- écart-type) des différents métabolites du paracétamol chez l'Homme, le Rat, la Souris et le Hamster après administration d'une dose non toxique (90)

ESPECE	GLYCURONO CONJUGUE	SULFOCONJUGUE	GLUTATHION CONJUGUE	PARACETAMOL LIBRE
HOMME	62,63 +/- 7,59	27,48 +/- 2,73	1,65 +/- 0,30	6,81 +/- 2,90
RAT	35,2 +/- 4,1	47,6 +/- 4,8	3,6 +/- 0,5	12 +/- 2,3
SOURIS	48,8 +/- 4,8	27,3 +/- 3,3	13,3 +/- 1,1	10,6 +/- 2,1
HAMSTER	39,8 +/- 1,8	38 +/- 2,2	14,2 +/- 1,2	8,8 +/- 2,4

Tableau XXV : Effet de la dose sur la pharmacocinétique du paracétamol chez la Souris (90)

DOSE DE PARACETAMOL ADMINISTREE EN MG/KG	GLYCURONO CONJUGUE	SULFO CONJUGUE	GLUTATHION CONJUGUE	PARACETAMOL LIBRE
50	48.5 +/- 4.0	27.3 +/- 2.8	13.3 +/- 1.1	10.6 +/- 2.1
100	47.9 +/- 4.2	25.2 +/- 3.1	12.4 +/- 1.0	13.4 +/- 2.8
200	53.9 +/- 4.0	23.6 +/- 2.9	9.2 +/- 0.9	12.7 +/- 2.2
400	60.7 +/- 4.6	19.5 +/- 3.0	6.5 +/- 0.7	14.1 +/- 2.0

3.5 Influence de différents facteurs sur la pharmacocinétique

◆ Espèce et dose (tableaux XXIII, XXIV et XXV)

Comme on l'a déjà précisé, il existe une grande variété dans la cinétique du paracétamol selon l'espèce concernée. Les principales différences se situent à deux niveaux :

- Tout d'abord, au niveau des pourcentages respectifs des composés éliminés : ainsi, on peut noter que chez l'Homme, le Chien, le Hamster et la Souris, c'est le composé glucuroconjugué qui prédomine, tandis que c'est le composé sulfoconjugué qu'on retrouve en majorité chez le Chat et le Rat.

- Ensuite dans leur évolution selon la quantité de paracétamol administrée : on sait que chez l'Homme, les proportions relatives entre sulfo et glucuroconjugués sont indépendantes de la dose contrairement à ce qui se passe dans d'autres espèces ; ainsi chez le Chat ou la souris, on observe une diminution des sulfoconjugués au profit des glucuroconjugués lorsque la dose de paracétamol augmente (46). De toute façon, on retrouve toujours une augmentation nette de la demi-vie avec la dose.

◆ Age

L'étude pharmacocinétique du paracétamol chez le sujet âgé a déjà fait l'objet de plusieurs travaux ; tous s'accordent sur la quasi-absence d'influence de l'âge sur l'absorption de cet analgésique. Par contre, on note une tendance à l'allongement de la demi-vie, à la réduction de la clairance et du volume de distribution avec l'âge (7).

◆ Sexe

Les résultats concernant l'influence du sexe diffèrent selon les études ; Bedjaoui *et al* ne rapportent aucune influence (7). Cependant, d'après d'autres auteurs, il semblerait que les composés éliminés varient en quantité selon le sexe du sujet (107). Chez le Rat par exemple, les mâles élimineraient plus de sulfoconjugués et moins de glucuroconjugués que les femelles ; dans l'espèce humaine, les hommes excrèteraient plus de glucuroconjugués, la quantité de sulfoconjugués étant la même dans les deux sexes et les taux plasmatiques et la demi-vie seraient plus élevés chez la femme. Chez le Chat, Rumbeiha *et al* (1995 d'après (178)) rapportent une demi-vie plus importante chez les mâles.

◆ Alimentation

Selon leur composition, les aliments ingérés avec le paracétamol peuvent ralentir son absorption (107).

◆ Galénique

Le paracétamol sous forme effervescente est plus rapidement absorbé que sous la forme de comprimés (108).

4 Pharmacodynamie, indications et posologies chez l'Homme

Contrairement à d'autres médicaments humains, le paracétamol ne doit pas être administré à l'Animal dans un but thérapeutique. C'est donc assez brièvement que nous allons étudier ses propriétés, mode d'action, indications et posologie dans l'espèce humaine.

Très utilisé chez l'Homme, le paracétamol a deux effets majeurs, qui ont d'ailleurs été mis en évidence chez l'Animal (tests réalisés sur le Lapin, la Souris, le Cobaye, le Rat et le Chien (107)) : c'est un antalgique et un antipyrétique. Ces propriétés sont toutes deux attribuées à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du système nerveux central (119). Comme pour les A.I.N.S, l'effet antipyrétique serait dû à une baisse des taux de prostaglandines dans l'hypothalamus. Le paracétamol ne semble pas posséder d'action périphérique sur la COX 2 d'où son absence d'action anti-inflammatoire. On suppose que son action pourrait s'exercer sur une nouvelle classe de COX uniquement centrale (COX 3 ?) (139).

Le paracétamol est surtout administré en cas de douleur moyenne en traumatologie, en O.R.L (angines, ...), en gynécologie ou encore dans les migraines ; son efficacité sur la fièvre lui confère une place de choix en thérapeutique pédiatrique et chez l'adulte dans les états grippaux (119).

La posologie du paracétamol est de 15 mg/kg trois fois par jour chez l'adulte (donc environ 3 g/jour en 3 prises) et de 20 à 40 mg/kg/jour (maximum 60 mg/kg/jour en 4 prises) chez l'enfant (177). Le tableau XXVI regroupe les principales présentations des spécialités disponibles contenant du paracétamol.

Tableau XXVI : Principales présentations disponibles à base de paracétamol (177)

PRESENTATIONS DISPONIBLES EN PARACETAMOL					
COMPRIMES	GELULES	POUDRE POUR SUSP.BUVABLE	SUPPOSITOIRES	SOLUTION BUVABLE	CREME ET GELS
125 mg (bte de 12)	400 mg* (b.de 20)	80 mg/sachet 100 mg/sachet 150 mg/sachet 200 mg/sachet 250 mg/sachet 300 mg/sachet 500 mg/sachet (boites de 12)	80 mg (b.de 10)	24 mg/ml (fl.de 100 ml)	2,5 g/tube
250 mg (b.de 12, lyophilisat (b.de 10))			100 mg (b.de 10)		
300 mg*(ét.de 20)			150 mg (b.de 6 ou 10)		
330 mg (b.de 2 tubes de 10)			170 mg (b.de 10)		
400 mg*(b.de 20)	500 mg (b.de 16)	200 mg (b.de 10)	30 mg/ml (fl.de 90 ml)		
500 mg (b.de 12, ét. de 16, 2 tubes de 8, lyophilisat (b.de 16))		300 mg (b.de 6 ou 10)			
1 g (tube de 8)		600 mg (b.de 6 ou 10)	100 mg/ml (fl.de 30 ml)		
		1 g (boite de 8)			

* en association (seules les associations principales sont rapportées)

5 Etude Toxicologique

5.1 Circonstances de l'intoxication (C.A.P.A.A)

Il y a deux circonstances majeures d'intoxication par le paracétamol chez l'animal :

- soit par automédication, c'est le propriétaire lui-même qui administre le ou les comprimé(s) à son animal en voulant le soigner (lors de douleur, de fièvre...) comme il l'aurait fait pour lui ou pour l'un de ses enfants ; il s'agit le plus souvent d'un chat.
- soit par ingestion accidentelle de comprimés lors du jeu avec la boîte ce qui arrive plus souvent aux chiens et plus particulièrement aux chiots.

Les cas concernant le paracétamol représentent plus de 11 % des appels au C.A.P.A.A pour des médicaments humains. Près de 40 % des vétérinaires ayant répondu au questionnaire et ayant eu des cas d'intoxications aux médicaments humains citent le paracétamol.

Du fait de sa grande sensibilité au paracétamol, c'est l'espèce féline qui est la plus fréquemment concernée par cette intoxication. C'est d'ailleurs le premier médicament humain responsable d'intoxication dans cette espèce puisqu'il concerne près d'un tiers des chats intoxiqués par des médicaments humains (C.A.P.A.A). De façon plus générale, le paracétamol est le deuxième principe actif le plus souvent incriminé lors d'intoxication médicamenteuse chez le Chat (135).

5.2 Dose ingérée et dose toxique

En pratique, les doses ingérées lors d'intoxications animales oscillent le plus souvent entre 125 et 1000 mg en une ou plusieurs fois ce qui correspond aux dosages des présentations à usage humain du commerce. Le C.A.P.A.A rapporte une dose ingérée d'environ 100 mg/kg chez le Chien et 130 mg/kg chez le Chat.

Chez l'Homme, la dose toxique est de 5 à 10 g chez l'adulte et de 100 mg/kg chez l'enfant (58) mais il faut noter que les cas graves ne surviennent habituellement que pour des doses allant de 10 à 15 g en une prise chez l'adulte.

Chez l'Animal, les doses toxiques sont plus faibles. Les différents cas d'intoxications accidentels ou expérimentaux montrent que les présentations commercialisées pour l'Homme et administrées aux animaux aboutissent souvent à une intoxication aiguë et parfois à la mort, en particulier dans l'espèce féline. Ainsi c'est dans cette espèce que l'on observe les doses toxiques les plus faibles ; Cullison en 1984 (41) décrit des signes cliniques sur la plupart des chats de son étude ayant reçu une dose unique supérieure à 46 mg/kg, mais des cas d'intoxications ont déjà été observés pour une dose unique de 125 mg pour un chat adulte (approximativement 40 mg/kg) (48, 94). Expérimentalement, l'administration d'une dose de 120 mg/kg en une fois produit des signes d'intoxication chez tous les chats (151). Cependant, il est admis que la paracétamol est toxique chez le Chat par voie orale à partir de 50 à 60 mg/kg/jour en une prise (33).

Le Chien, beaucoup moins sensible, supporte des posologies de 45 mg/kg/jour (15 mg/kg 3 fois par jour) sans effet défavorable (41) et ne présenterait de signes d'intoxication aiguë qu'à partir de 200 mg/kg (151). Ces doses toxiques sont voisines de celles à l'origine de l'effet hépatotoxique chez l'Homme (11).

5.3 Pathogénie de l'intoxication et particularités selon l'espèce notamment l'espèce féline

On a cité précédemment les différentes voies métaboliques qui permettent de transformer puis d'éliminer le paracétamol de l'organisme ; cela se passe plutôt bien dans toutes les espèces jusqu'à une certaine dose ingérée propre à chacune des espèces. On a vu qu'une toxicité apparaissait chez le Chat dès 40 mg/kg/jour *per os* alors qu'elle n'est effective chez l'enfant qu'à partir de 100 mg/kg. Comme on va le voir par la suite, la pathogénie varie selon les espèces. Ainsi, c'est la méthémoglobinémie qui prédomine chez un chat intoxiqué par du paracétamol alors que c'est l'hépatotoxicité qui est le premier signe d'une intoxication aiguë humaine. Une partie de la pathogénie de l'intoxication par la paracétamol est commune à toutes les espèces mais il existe donc quelques particularités propres à chacune et qui permettent d'expliquer les différences cliniques observées.

En fait, la réaction au paracétamol de chaque espèce animale va être dictée par plusieurs facteurs : la capacité hépatique à conjuguer ce toxique, les réserves en glutathion du foie et des globules rouges, la résistance de l'hémoglobine à l'oxydation, et la capacité des enzymes hépatiques et érythrocytaires à faire face au stress oxydant.

Nous avons vu qu'en cas de surdosage les deux principales voies de transformation du paracétamol en métabolites non toxiques finissent pas être dépassées, la demi-vie s'allonge et le paracétamol restant est orienté de plus en plus vers une troisième voie métabolique, oxydative et impliquant le système du cytochrome P-450 des microsomes hépatiques. Cette dernière voie conduit à un composé toxique, la N-acétyl paraquinone imine ou N.A.P.Q.I (Dahlin, 1984 d'après (46)). Seule la conjugaison avec le glutathion réduit peut alors neutraliser cette molécule, on obtient alors un conjugué non toxique qui finit par être éliminé sous forme d'acide mercapturique.

Tout ceci se produit plus ou moins rapidement et complètement selon l'espèce concernée et la dose de paracétamol administrée. Ainsi chez le Rat, il semble que ce soient les substrats nécessaires aux réactions de conjugaison qui en sont les facteurs limitants. En effet, les concentrations en acide uridine diphosphoglucuronique (acide U.D.P-glucuronique) et en adénosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate (P.A.P.S) limitent le taux de glucurono et sulfo conjugaison après l'administration de fortes doses (150 à 300 mg/kg) de paracétamol (Hjelle, 1985 d'après 46)). Ce déficit en acide U.D.P-glucuronique est encore incomplètement expliqué aujourd'hui mais c'est apparemment la carence en sulfate inorganique qui serait à l'origine du manque de P.A.P.S (46).

Le Chat, quant à lui, possède deux particularités à ce niveau qui expliquent en grande partie sa sensibilité au paracétamol :

- Il est déficient en uridine diphosphoglucuronosyltransférase (U.D.P-glucuronosyltransférase) intervenant dans la glucuroconjugaison du paracétamol (paracétamol-U.G.T) (Welch *et al*, 1966 d'après (46)). Cela a été véritablement prouvé en 1997, quand Court et Greenblatt ont montré, en étudiant la cinétique de la paracétamol-U.G.T de plusieurs espèces *in vitro*, que la vitesse maximale caractérisant les composants de « haute affinité » de cette enzyme chez le Chat était dix fois inférieure à celle de l'Homme et du Chien, et cinq fois inférieure à celle d'autres espèces comme le Cheval et le Lapin (39). Ceci explique largement la faible part de glucuroconjugaison du paracétamol observée dans cette espèce *in vivo* et au contraire de ce qui se passe chez l'Homme ou chez le Chien, la prédominance de la sulfoconjugaison (environ 90 % de sulfoconjugué pour une dose de 20 mg/kg (tableau XXIII)).

- Il garde le paracétamol beaucoup plus longtemps dans son organisme que ne le fait le Chien par exemple ; pour une même dose, la demi-vie est trois à quatre fois plus importante dans l'espèce féline (tableau XXIII). En effet, il semblerait que la sulfoconjugaison est plus rapidement saturée que la glucuroconjugaison (46), tout particulièrement chez le Chat, à partir de 60 à 120 mg/kg de paracétamol ingéré.

Comme dans cette espèce, c'est cette première voie qui prédomine largement, la concentration en paracétamol reste élevée plus longtemps et la part de paracétamol métabolisé via la voie du cytochrome P-450 augmente très rapidement produisant alors une plus grande quantité de N.A.P.Q.I.

Le reste de la pathogénie est liée à la consommation du stock de glutathion réduit non seulement dans le foie mais aussi chez certaines espèces et notamment chez le Chat, dans les globules rouges.

Au niveau hépatique, lorsque la quantité de N.A.P.Q.I formé augmente (en cas de surdosage chez l'homme par exemple), le glutathion réduit, utilisé de façon importante dans le but de détoxifier le N.A.P.Q.I, vient à manquer. Le N.A.P.Q.I se lie alors aux protéines hépatocellulaires ce qui, à partir de 70 % de glutathion utilisé, provoque une nécrose hépatique (125). C'est ce phénomène qui prédomine chez l'Homme ce qui explique que l'hépatotoxicité soit le signe majeur d'une intoxication par le paracétamol dans l'espèce humaine. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que de fortes doses de paracétamol supprimaient la synthèse hépatique de glutathion (106).

Le mécanisme de consommation du glutathion intra-érythrocytaire est par contre mal connu.

D'après Mieyal (1976 d'après (46)), il semblerait que les hématies puissent convertir le paracétamol en un métabolite « réactif » analogue au N.A.P.Q.I et dont la détoxification diminuerait bien entendu de façon importante le stock de glutathion réduit.

Artwohl *et al* en 1988 (5), tentent d'expliquer ce phénomène chez le Porc, en rappelant que les globules rouges porcins sont imperméables au glucose et que cette espèce présente donc une capacité glycolytique érythrocytaire très restreinte (Agar et Board, 1983 d'après (5)) ; ainsi, le N.A.D.P.H, cofacteur de la réduction du glutathion, viendrait à manquer plus rapidement que dans d'autres espèces ce qui, par conséquent, provoquerait une baisse de la quantité de glutathion réduit intra-érythrocytaire. Les mêmes auteurs soulignent d'ailleurs qu'à contrario, les globules rouges des espèces telles que le Rat ou le Lapin, ayant une capacité glycolytique très élevée, ne présentent alors pas de déficit en glutathion (Davis et al, 1974 d'après (5)).

Cette carence en glutathion réduit au niveau des hématies est également lourde de conséquences. En effet, le glutathion est essentiel au sein de l'hématie car il a un rôle anti-oxydant ; pour cela, il faut qu'il se trouve obligatoirement sous sa forme réduite (figure 29 (33, 99)). Lorsque celle-ci vient à manquer, le globule rouge ne parvient plus à lutter contre l'oxydation ce qui a deux conséquences majeures :

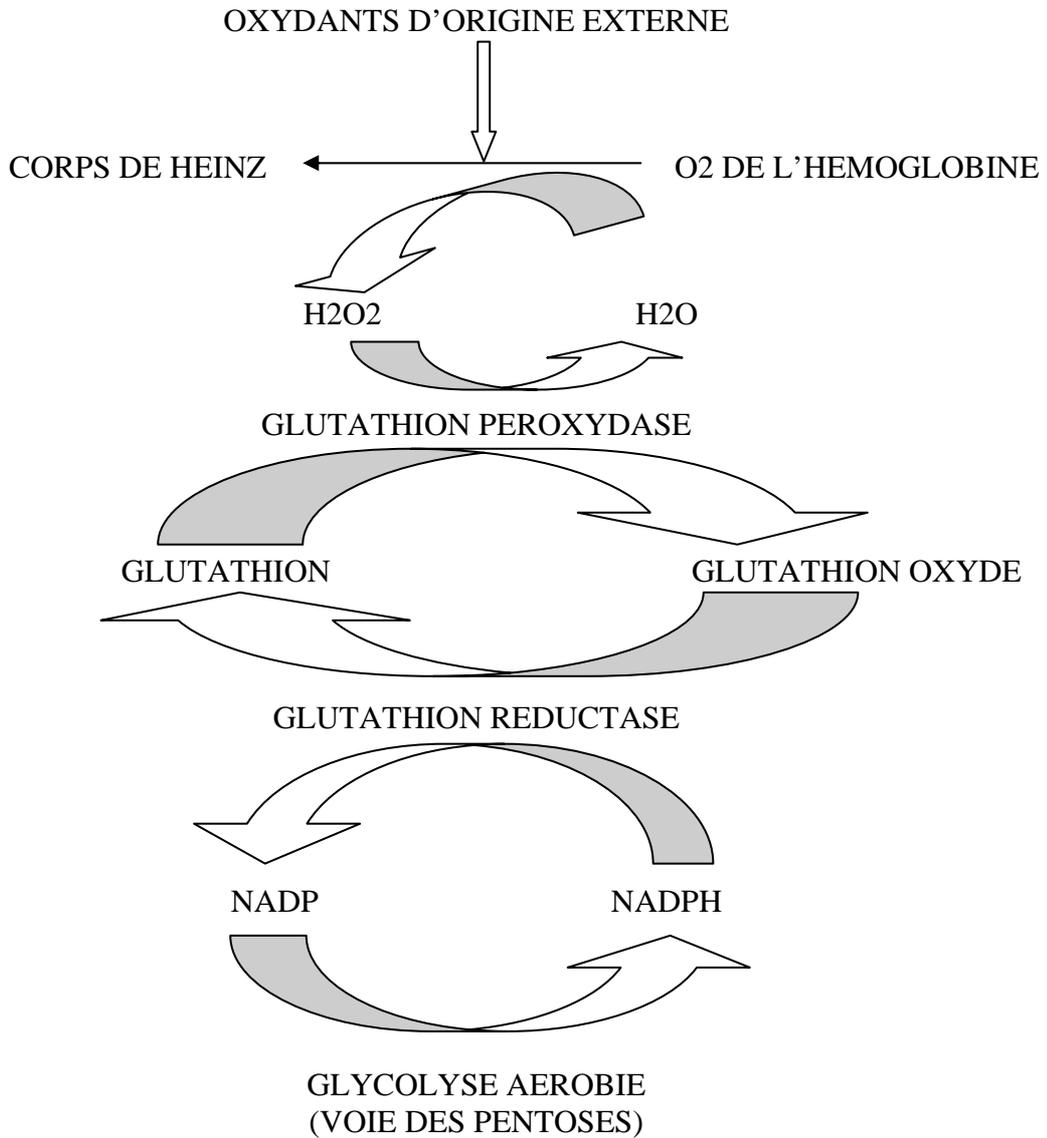
- Il se produit tout d'abord une méthémoglobinisation, due à l'oxydation du fer ferreux (Fe²⁺) contenue dans l'hémoglobine en fer ferrique (Fe³⁺). C'est la manifestation majeure de l'intoxication féline et porcine contrairement à d'autres espèces comme l'Homme ou le Chien. En effet, même si Lester en 1943 (d'après (46)) a montré que la sensibilité in vitro des hématies canines et félines face à la méthémoglobinisation induite par le paracétamol était équivalente, c'est différent lors d'une intoxication. Expérimentalement, une dose de 60 mg/kg de paracétamol chez le Chat aboutit à 22 % de méthémoglobine dans les 4 heures et une dose de 120 mg/kg à 45.5 % alors que chez le Chien 200 mg/kg et 500 mg/kg conduisent respectivement à 19 % et 52 % de méthémoglobine (46, 151). La prévalence de l'atteinte sanguine du Chat par rapport au Chien s'explique en fait par la différence au niveau des réactions de conjugaison ; pour une même dose administrée, le Chat a plus de paracétamol non conjugué circulant ce qui intoxique ses globules rouges.

Le phénomène est de toute façon majoré dans les deux espèces par la présence du para-aminophénol (produit d'une voie mineure de biotransformation du paracétamol cf. 3.3) qui, comme d'autres amines aromatiques, est potentiellement méthémoglobinisant (46).

- Puis survient plus tardivement un phénomène d'hémolyse. Elle peut être intra ou extra-vasculaire et est principalement due à la fragilité des hématies liée à la formation de corps de Heinz. Ces derniers sont formés lors d'une oxydation irréversible des ponts disulfures de l'hémoglobine et sont principalement rencontrés chez le Chat.

En fait, la grande sensibilité de l'hémoglobine féline face à l'oxydation s'explique par une particularité de celle-ci : elle possède 8 à 10 ponts disulfures contrairement à celle de l'Homme et du Chien qui n'en possède respectivement que deux et quatre (Harvey, 1988 d'après (46) et (99)) ; ainsi l'hémoglobine du Chat est plus facilement oxydée d'où la méthémoglobinisation et l'hémolyse importantes rencontrées dans cette espèce lors d'intoxication par le paracétamol.

Figure 29 : Métabolisme du glutathion au sein de l'hématie (33)



Dans tous les cas, qu'il s'agisse de cellules hépatiques ou sanguines, l'action toxique est due à une carence en glutathion. Pourtant, on a pu se rendre compte des différences entre espèces dans la pathogénie de l'intoxication par le paracétamol. Si chez l'Homme, l

5.4 Symptômes

Les signes cliniques d'intoxication par le paracétamol peuvent être observés très rapidement, 1 à 4 heures après ingestion et généralement dans les 6 à 24 heures (151).

Chez le Chat, la plupart des signes cliniques sont des conséquences de l'atteinte sanguine, c'est à dire de la méthémoglobinémie et de l'hémolyse. C'est à partir de 20 % d'hémoglobine transformée en méthémoglobine que les premiers signes cliniques apparaissent (99) ; c'est une molécule qui est incapable de transporter l'oxygène, ce qui crée tout d'abord une tachypnée avec tachycardie puis une dyspnée avec pâleur puis cyanose des muqueuses, surtout de la muqueuse buccale. On observe également une coloration marron noire des urines due à l'hématurie et à l'hémoglobinurie, et assez précocément, en 3 à 24 h, une dépression marquée. Surviennent ensuite 12 à 48 heures après l'ingestion, un œdème de la face, du cou et parfois des membres et des conjonctives, une hypothermie et une ataxie. Quelquefois, on peut voir apparaître également une mydriase aréflexive (48, 179), un ptyalisme, de l'hyperesthésie et même des convulsions. Au bout de quelques jours, les chats ayant survécu peuvent voir leurs transaminases augmenter et devenir ictériques. C'est à partir de 80 % de méthémoglobine que coma et mort sont observés (99). Il faut noter que les chats mâles sont plus sensibles car ils métabolisent plus lentement le paracétamol que les femelles et ont une méthémoglobinémie plus persistante (Rumbeiha *et al*, 1995 d'après (178)).

Chez le Chien, hépatotoxicité et atteinte sanguine sont présentes mais c'est l'atteinte du foie qui est la plus précoce. A des doses comprises entre 200 et 500 mg/kg, l'anorexie, l'abattement, les douleurs abdominales, la diarrhée et les vomissements observés peuvent être attribués à la toxicité hépatique. A 500 mg/kg apparaissent des signes cliniques proches de ceux du Chat avec œdème de la face, du cou, de la poitrine et des membres, cyanose et coloration brun foncé des urines. La méthémoglobinémie est alors importante puisqu'elle atteint 50 % en 4 heures ; l'animal peut cependant guérir sans traitement (151). Au dessus de 500 mg/kg, la mort peut survenir sans modifications des paramètres hépatiques sanguins. A 1 g/kg, l'animal est inconscient et cyanosé en quelques heures et meurt dans les 12 heures après l'ingestion (68).

Chez l'Homme, ce sont les signes de l'atteinte hépatique que l'on observe, 24 à 36 heures après ingestion. Les patients se plaignent alors de douleurs abdominales, et un ictère modéré peut apparaître. On observe une répercussion sur les paramètres biochimiques du foie en 12 à 36 heures (92) et des lésions hépatiques de nécrose centrolobulaire aiguë apparaissent 24 à 36 heures après ingestion (99). Généralement le paroxysme de l'intoxication se situe au troisième jour (58) et si les doses administrées sont assez importantes on peut voir apparaître une insuffisance hépato-cellulaire grave en 3 à 6 jours avec encéphalopathie hépatique et hyperammoniémie. Une atteinte rénale (tubulonéphrite aiguë), des signes hémorragiques (C.I.V.D et thrombopénie) et plus rarement une atteinte cardiaque (myocardites (92), nécroses myocardiques (Pimstone, 1968 d'après (108)) sont également décrits ((5) et (41)). Les patients très touchés décèdent habituellement d'une hépatite fulminante ; si l'atteinte n'est pas majeure, la normalisation des fonctions hépatiques se fait en 5 jours et l'architecture du parenchyme hépatique redevient normale en moins de 3 mois.

On peut remarquer que le tableau clinique du Chien et celui du Chat à respectivement 500 mg/kg et 120 mg/kg sont très proches. En effet, à partir du moment où la méthémoglobinémie atteint une certaine valeur, c'est elle qui génère tous les symptômes majeurs. L'apparente résistance du Chat à l'hépatotoxicité vient du fait que la plupart des chats meurent d'hypoxie secondaire à la méthémoglobinémie à des doses de paracétamol trop faibles pour produire une nécrose hépatique (46).

Chez le Rat et le Hamster, les signes cliniques sont engendrés par l'atteinte hépatique comme ce que l'on constate chez l'Homme ; il n'y a pas de signe de méthémoglobinémie (Mitchell *et al*, 1973 d'après (149)).

III LES COMPOSES HORMONAUX

Plus de 11 % des appels au C.A.P.A.A concernent les composés hormonaux, et en particulier les contraceptifs oraux. Les vétérinaires questionnés rapportent eux aussi de nombreux appels concernant ces produits. Même si ces derniers ne sont que très rarement responsables de symptômes, leur fréquente ingestion par les animaux domestiques nécessite de leur consacrer un chapitre.

A Les hormones sexuelles

Les hormones sexuelles sont largement utilisées en médecine humaine en particulier dans les contraceptifs oraux et les traitements hormonaux de substitution lors de la ménopause (T.H.S) (29). Ce sont bien entendu les deux types de médicaments hormonaux à usage humain auxquels les animaux sont le plus exposés. Les hormones concernées ici sont les oestrogènes et les progestagènes.

1 Pharmacologie

1.1 Les oestrogènes

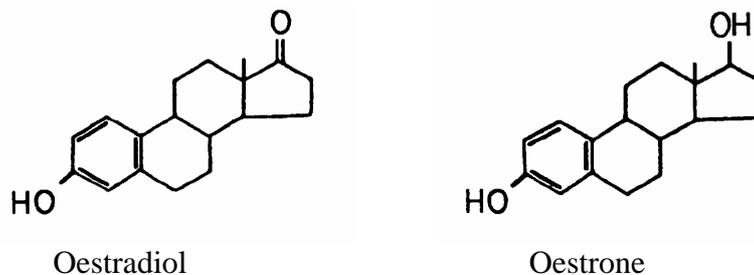
1.1.1 Représentants, structure et propriétés

Les oestrogènes naturels dérivent de l'oestrane. Ils ont une structure en C18 et ont tous un méthyle en C13. Ils possèdent une structure stéroïdique. Comme tous les stéroïdes, ils sont synthétisés à partir du cholestérol. Les principaux oestrogènes sont l'oestradiol, l'oestrone (oestrogènes ovariens, figure 30), l'oestriol, l'équiline et l'équilénine (oestrogènes urinaires = produits d'élimination). Ces deux derniers ont été utilisés comme précurseurs de composés de synthèse.

Les oestrogènes de synthèse peuvent être stéroïdiens comme l'éthinyloestradiol (fonction acétylénique en C17 (-C=CH₄)) (figure 31), sélectionné pour la conservation de son activité par voie orale, ou non stéroïdiens comme le diéthylstilboestrol (D.E.S) (figure 32).

L'oestradiol se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche. On utilise le plus souvent le benzoate d'oestradiol. C'est un composé liposoluble (155).

Figure 30 : Formules de l'oestradiol et de l'oestrone (171)



L'éthinyloestradiol se présente sous la forme de cristaux blancs insolubles dans l'eau (155).

Figure 31 : Formule de l'éthinyloestradiol (4)

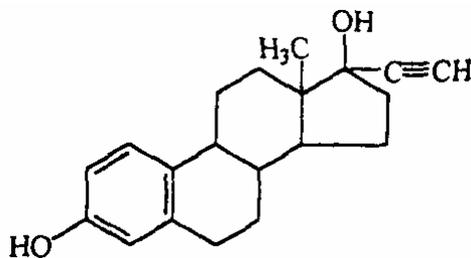
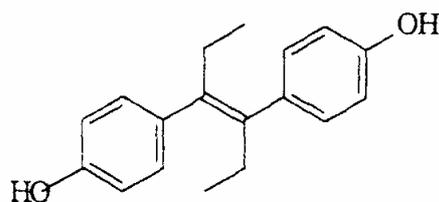


Figure 32 : Formule du diéthylstilboestrol (D.E.S) (4)



Les oestrogènes présents dans les contraceptifs oraux et les traitements substitutifs sont : l'oestradiol, l'oestriol, l'oestrone, l'éthinyloestradiol. Les contraceptifs oraux sont tous à base d'éthinyloestradiol. Les autres oestrogènes sont utilisés dans les T.H.S. Le tableau XXVII présente les molécules disponibles en France, avec des exemples de spécialités et leur dosage en oestrogènes.

Tableau XXVII : Oestrogènes et oestroprogestatifs : principes actifs, spécialités et présentations disponibles (177)

CATEGORIES	MOLECULE	EXEMPLES DE SPECIALITES	DOSAGE
<i>Oestrogènes seuls</i>	<u>Oestradiol</u>	Climara	D.T. : de 1,5 mg (b.de 4) à 15 mg (b.de 8) par D.T
		Estreva	Cp : de 0,05 mg (b.de 15) à 2 mg (b.de 20, 28 et 60)
		Délidose	Gel cut. : 0,5 à 1 mg/sachet (b.de 28), 15, 48 ou 50 mg/tube
		Oestradiol-Retard Théramex	Sol.inj. : 10 mg/amp (b.de 2)
	<i>Oestriol</i>	Physiogine	Crème vag. : 15, 30 mg/tube
		Florgynal	Gél.vag. : 0,2 mg/gél.(b.de 14)
<i>Ethinylœstradiol</i>	Ethinyl-Oestradiol Effik	Cp à 0,05 mg (b.de 15)	
Oestroprogestatifs non contraceptifs	<i>Oestrone</i>	Synergon	Sol.inj. : 1 mg/amp (b.de 3)
Oestroprogestatifs	<i>Ethinylœstradiol</i>	M.M. : Cilest, Moneva	Cp de dosage inférieur ou égal à 0,04 mg (plq. de 21, b.de 1 ou 3 plq.)
		M.B. : Adepal, Miniphase	
contraceptifs		M.T. : Phaeva, Tri-Minulet	
		N. : Planor, Stéridil	Cp à 0,05 mg (plq. de 21, b.de 1 ou 3 plq.)
Oestroprogestatifs de T.H.S	<i>Oestradiol</i>	Activelle, Climaston, Divina	Cp à 1 mg (b.de 28) et à 2 mg (b.de 21, 28)

D.T. = Dispositif Transdermique
M.M. = Minidosé Monophasique
M.B. = Minidosé Biphase
M.T. = Minidosé Triphasique
T.H.S = Traitement hormonal de substitution

1.1.2 Pharmacocinétique (177)

La pharmacocinétique des oestrogènes est bien décrite chez l'Homme.

L'oestradiol est rapidement absorbé par voie orale. Au niveau plasmatique, il est majoritairement lié à la « *sex hormon binding globuline* » (S.H.B.G). Il est principalement métabolisé par le foie. Ses métabolites primaires conjugués et non conjugués sont l'oestrone et le sulfate d'oestrone ; ils sont beaucoup moins actifs que l'oestradiol. L'oestradiol et ses métabolites subissent un cycle entéro-hépatique pendant lequel ils sont dégradés. Ils sont ensuite éliminés dans les urines sous forme de métabolites inactifs sulfo ou glycuconjugués (90 à 95 %) ou dans les fèces (5 à 10 %) principalement sous forme non conjuguée. L'oestrone apparaît dans deux spécialités humaines. Le premier utilise l'oestrone équine sous forme sulfoconjuguée, le second utilise l'oestrone par voie intramusculaire. Sa pharmacocinétique recoupe celle de l'oestradiol.

L'oestriol est, dans l'espèce humaine, utilisé uniquement par voie locale, le plus souvent par voie vaginale. Il est alors très bien absorbé, a une action courte et une élimination rapide. La concentration plasmatique est maximale une à deux heures après l'application, puis décroît pour revenir aux valeurs de base en 24 heures. L'élimination urinaire sous forme conjuguée est totale après 24 heures.

L'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé par voie orale, le pic plasmatique est atteint en une à deux heures. Par effet de premier passage, la biodisponibilité est de 40 %. L'éthinylestradiol est lié à l'albumine et augmente la capacité de liaison de la S.H.B.G. Il est métabolisé par hydroxylation aromatique, puis méthylé et hydroxylé en métabolites libres, glucuro ou sulfoconjugué. Les dérivés conjugués subissent un cycle entéro-hépatique. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 25 heures, 40 % des métabolites étant éliminés dans l'urine et 60 % dans les fèces.

1.2 Les progestagènes

1.2.1 Structure et représentants

Comme les oestrogènes, les progestagènes naturels sont des stéroïdes et dérivent du cholestérol. Ils ont une structure chimique en C20 ou C21 selon les produits. La prégnénolone est en C20, tandis que la progestérone, la plus importante, dérive d'un cycle allopregnane en C21 (figure 33). C'est la 4 prégnène 3-20 dione.

Les progestagènes de synthèse les plus notables sont : l'éthinyl 19 nortestostérone qui possède des propriétés androgènes et progestagènes, la cyprotérone aux propriétés antiandrogènes, la médroxyprogestérone (on utilise son ester acétique) et la chlormadinone. Ces deux dernières molécules sont actives même par voie orale.

Figure 33 : Formule de la progestérone (171)

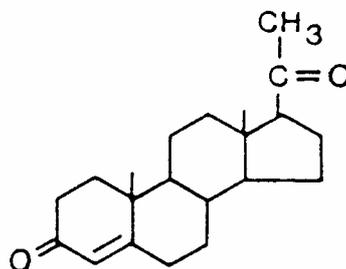
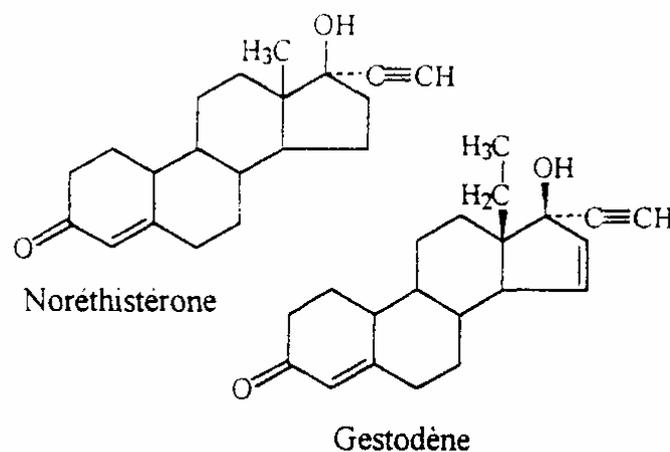


Figure 34 : Formules de la noréthistérone et du gestodène (4)



Les progestagènes de synthèse, présents dans les spécialités à usage humain, sont classés en trois catégories : la progestérone naturelle et assimilés, les dérivés de la 17-hydroxy, de la 17-méthyl ou de la 19-nor-progestérone, et les dérivés du type norstéroïde. Les principaux progestatifs utilisés en thérapeutique humaine sont la médrogestone, la chlormadinone, la médroxyprogestérone, la cyprotérone, le nomégestrol, la démégestone, la promégestone, la noréthistérone, le lynestrénol, l'éthinodiol, la norgestriénone et le lévonorgestrel.

Le tableau XXVIII regroupe les progestatifs utilisés en thérapeutique humaine, des exemples de spécialités humaines et leur dosage en progestatifs.

Tableau XXVIII : Progestatifs : molécules, indications, spécialités et dosage (177)

CATEGORIE	MOLECULE	EXEMPLES DE SPECIALITES	DOSAGE
Progestatifs de T.H.S	Chlormadinone	Lutéran	Cp à 2 mg (b.de 10)
	Dydrogestérone	Duphaston	Cp à 10 mg (b.de 10)
	Lynestrénol	Orgamétil	Cp à 5 mg (b.de 30)
	Médrogestone	Colprone	Cp à 5 mg (b.de 20)
	Médroxyprogestérone	Gestoral	Cp à 10 mg (b.de 14)
	Nomégestrol	Lutényl	Cp à 5 mg (b.de 10)
	Noréthistérone	Primolut-Nor	Cp à 10 mg (b.de 30)
	Progestérone	Estima	Cps.or.ou vag.à 100 mg (b.de 30)
Promégestone	Surgestone	Cp à 0,125 et 0,25 mg (b.de 10) Cp à 0,5 mg (b.de 10 et 12)	
Progestérone naturelle et assimilés			
voie parentérale	Hydroxyprogestérone	Progestérone Pharlou	Sol.inj.à 250 mg/amp.(b de 1 ou 3) Sol.inj.à 500 mg/amp.(b de 1 ou 3)
		Tocogestan	Sol.inj.à 200 mg/amp.(b.de 2)
	Progestérone	Tocogestan	Sol.inj.à 50mg/amp.(b.de 2)
voie percutanée	Progestérone	Progestogel	Gel cut.à 80 g/tube
Contraceptifs à base de progestatifs seuls			
hormonaux microdosés en continu	Lévonorgestrel	Miréna D.I.U	D.I.U à 52 mg
	Désogestrel	Cérazette	Cp à 0,075 mg (b.de 1 et 3 plq.de 28)
	Lévonorgestrel	Microval	Cp à 0,03 mg (b.de 1 et 3 plq.de 28)
	Noréthistérone	Milligynon	Cp à 0,6 mg (b.de 1 et 3 plq.de 28)
	Norgestriénone	Ogyline	Cp à 0,35 mg (b.de 3 plq.de 28)
hormonaux formes inj.	Médroxyprogestérone	Dépo-Provera	Susp.inj.à 150 mg/flacon de 3 ml
	Noréthistérone	Noristérat	Sol.inj.à 200 mg/amp de 1 ml
Progestatifs anti-gonadotropes : traitement de l'endométriiose	Chlormadinone	Lutéran	Cp à 2 mg (b.de 10)
	Dydrogestérone	Duphaston	Cp à 10 mg (b.de 10)
	Lynestrénol	Orgamétil	Cp à 5 mg (b.de 30)
	Médrogestone	Colprone	Cp à 5 mg (b.de 20)
	Médroxyprogestérone	Dépo prodasone	Sol.inj.à 250 mg/flacon
	Noréthistérone	Primolut-Nor	Cp à 10 mg (b.de 30)

Tableau XXVIII (suite) : Progestatifs : molécules, indications, spécialités et dosage (177)

CATEGORIE	MOLECULE	SPECIALITES	DOSAGE
Progestatifs des oestroprogestatifs			
T.H.S	Cyprotérone	Climène	Cp à 1 mg (b.de 10)
	Dydrogestérone	Climaston	Cp à 10 mg (b.de 14)
	Médroxyprogestérone	Divina	Cp à 10 mg (b.de 10)
	Noréthistérone	Activelle, Kliogest	Cp à 0,5 (b.de 28) et à 1 mg (b.de 10 et 28)
contraceptifs	Désogestrel	Cycléane, Mercilon	Cp à 0,15 mg (b.de 1 et 3 plq.de 21 ou 28)
	Lévonorgestrel	Minidril	Cp à 0,15 mg (7 ou 21 cp/plq. ds b.de 1 et 3 plq.de 21)
		Adépal	Cp à 0,20 mg (14 cp/plq. ds b.de 1 à 3 plq.de 21)
		Trinordiol	Cp à 0,05, 0,075, 0,125 mg (6, 5, 10 cp/plq.ds b.de 1 et 3 plq.de 21)
	gestodène	Harmonet Phaeva Tri-Minulet	Cp à 0,06, 0,075 (b.de 21 et 28) Cp à 0,05, 0,07, 0,1 mg (6, 5, 10 cp/plq.ds b.de 1 et 3 plq.de 21)
		Noréthistérone	Miniphase, Ortho-Novum Milli-Anovlar, Triella
	Norgestimate	Cilest	Cp à 0,25 mg (b.de 1 et 3 plq.de 21)
	Norgestriénone	Planor	Cp à 2 mg (b.de 3 plq de 21)
non contraceptifs	Progestérone	Synergon	Sol.inj.à 6 mg/amp.(b.de 3)
Progestatifs utilisés en cancérologie			
anti-androgènes	Cyprotérone	Androcur	Cp à 50 mg (étui de 20)
agents cytostatiques	Médroxyprogestérone	Dépo prodasone	Sol.inj.à 250 mg/flacon
		Farlutal	Cp à 500 mg (flacon de 30)
		Prodasone	Cp à 200 mg (boite de 40)
	Acétate de mégestrol	Mégace	Cp à 160 mg (étui de 30)

1.2.2 Pharmacocinétique (177)

La pharmacocinétique de ces composés sera décrite chez l'Homme.

Non contraceptifs :

La progestérone est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal mais également par voie locale. Son taux plasmatique s'élève vite mais ne persiste pas. Son action est intense mais courte, sa demi-vie dans le sang n'est que de quelques minutes. Dans le plasma, les métabolites principaux sont la 20 α -hydroxy- Δ -4- α -prégnanolone et la 5 α -dihydroprogestérone. L'hormone est éliminée dans les 24 heures par les urines sous forme de métabolites glucuroconjugés, dont le principal est le 3 α , 5 β -prégnanediol (prégnandiol).

L'hydroxyprogestérone a pour principal métabolite le prégnanetriol (le prégnanediol n'est pas formé). La substance est présente dès la deuxième heure dans le plasma pour atteindre un maximum le deuxième jour. La résorption est lente et l'élimination se fait de manière prépondérante par les fèces (57 %).

La dydrogestérone administrée par voie orale est transformée au niveau du foie en métabolites différents du prégnanediol. Son élimination urinaire est presque complète en 10 heures.

Utilisée sous forme d'acétate, **la médroxyprogestérone** est vite absorbée par voie orale. 88 % de la molécule est liée à l'albumine. Elle a une courbe d'élimination biphasique : une demi-vie alpha de distribution d'environ 2 heures et une demi-vie bêta d'élimination d'environ 30 heures. Ses métabolites primaires sont des composés hydroxylés.

L'acétate de **chlormadinone** est très bien absorbé par voie orale. Le taux plasmatique maximal est atteint en deux à trois heures. La molécule subit un cycle entéro-hépatique. La demi-vie d'élimination est d'environ 36 heures.

La médrogestone est complètement résorbée par voie orale et a une demi-vie de 5 à 6 heures environ.

L'acétate de nomégestrol est absorbé rapidement par voie orale, le pic plasmatique se situe à la deuxième heure. La demi-vie est de l'ordre de 40 heures. Il se lie fortement aux albumines (97 %) mais ne se lie pas à la S.H.B.G. Ses métabolites principaux sont des dérivés hydroxylés ; ils sont partiellement conjugués et leur élimination est à prédominance intestinale, partiellement urinaire.

La promégestone est absorbée rapidement après administration orale avec un pic à la première heure. La voie d'excrétion est principalement biliaire. La promégestone est hydroxylée en deux métabolites principaux, l'un d'entre eux possédant un grand potentiel d'activité progestative.

Le lynestréol est rapidement absorbé et entièrement métabolisé au niveau du foie en anhydro-hydroxynor-progestérone, puis éliminé sous forme glycuconjugué essentiellement par voie urinaire. Le pic plasmatique est atteint en deux à quatre heures après ingestion, et la demi-vie est d'environ 22 heures.

La norethistérone est rapidement absorbée par voie orale sous forme d'acétate. Le pic plasmatique est atteint en 4 heures environ et sa demi-vie d'élimination est de 36 heures. L'élimination est aux deux tiers urinaire.

L'acétate de cyprotérone est complètement absorbé par voie orale. Il est éliminé sous forme de métabolites à 30 % par le rein et à 70 % par voie biliaire avec une demi-vie de 2 jours.

Contraceptifs :

Le **norgestimate** est acif par lui-même et par ses métabolites : le 17-déacétyl-norgestimate et le norgestrel. Il est rapidement absorbé et métabolisé. Le pic plasmatique est atteint en une heure, celui du 17-déacétyl-norgestimate en deux heures. La demi-vie du 17-déacétyl-norgestimate est de 16-17 heures.

Le **lévonorgestrel** a une demi-vie comprise entre 24 et 55 heures. Son élimination se fait principalement sous forme glucuroconjugée.

Le désogestrel a une demi-vie comprise entre 21 et 42.5 heures.

Le gestodène est rapidement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le pic plasmatique est atteint en une à deux heures. Le gestodène est très lié à la S.H.B.G. Sa demi-vie d'élimination est de 18 heures. 50 % du gestodène est éliminé dans l'urine, 33 % environ dans les fèces.

La norgestriénone est rapidement absorbée, le pic plasmatique est atteint à la première heure. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 12 heures.

2 Pharmacodynamie, indications et posologie chez l'Homme et l'Animal

2.1 Actions biologiques (171)

2.1.1 Les oestrogènes

- Sexuelle : chez la femelle, les oestrogènes ont une action stimulante sur les caractères sexuels primaires (concernant l'appareil génital), secondaires (morphologiques autres que l'appareil génital : répartition des masses musculaires et graisseuses) et tertiaires (comportementales : oestrus). Chez le mâle, il y a inhibition testiculaire directe.
- Hypophysaire : à dose forte et/ou prolongée, leur effet est franchement inhibiteur. A dose faible ou brève, les oestrogènes produisent une décharge d'hormones gonadotropes.
- Métaboliques : ils accélèrent la croissance et augmentent l'engraissement, ces effets pouvant cependant varier selon les principes actifs. Schématiquement, les oestrogènes artificiels produisent l'augmentation des triglycérides de réserve, les oestrogènes naturels peuvent les diminuer. De plus, ils facilitent la fixation de l'ion Ca^{++} et le maintien de la trame osseuse d'où l'ostéoporose post-ménopausique consécutive à leur disparition.

2.1.2 Les progestagènes

- Sexuelle : chez la femelle, les progestagènes ont une action stimulante sur l'endomètre cependant la présence des oestrogènes est indispensable à cet effet. Ils abolissent les contractions spontanées de l'utérus et les effets de la plupart des stimulants comme l'ocytocine. De plus, ils modifient le mucus cervical ce qui bloque la remontée des spermatozoïdes. Chez le mâle, ils ont des actions anti-androgènes.
- Hypophysaire : les progestagènes inhibent l'ovulation par blocage de la décharge de LH. Ils inhibent même, plus largement, la sécrétion de GnRH.
- Métaboliques : ils stimulent l'anabolisme protidique, favorisent l'élimination du Na⁺ par le rein, diminuent la tolérance aux glucides et augmentent la température centrale (effets des métabolites de la progestérone, en particulier le prégnandiol qui modifie « le point de réglage » des centres de la thermorégulation).

2.2 Indications chez l'Homme et l'Animal (51, 177)

Les deux principales indications des hormones sexuelles en médecine humaine sont, comme cela a déjà été souligné, les pilules anticonceptionnelles et les traitements hormonaux de substitution (ménopause). Ces derniers existent sous forme orale, parentérale, percutanée ou vaginale. Les contraceptifs contiennent des oestrogènes et de la progestérone ou uniquement celle-ci. Les traitements substitutifs contiennent des oestrogènes et/ou de la progestérone.

L'acétate de cyprotérone (employé seul : ANDROCURND) est un progestatif un peu à part car il est utilisé pour ses propriétés anti-androgènes. Il est ainsi utilisé chez l'homme dans le cancer de la prostate, et chez la femme dans les cas d'hirsutisme. La médroxyprogestérone et l'acétate de mégestrol sont également utilisés en cancérologie en traitement adjuvant des adénocarcinomes hormono-dépendants mammaires ou de l'endomètre (cf. tableau XXVIII).

Chez les carnivores domestiques, les oestrogènes sont utilisés pour interrompre les gestations non désirées, dans le traitement de la pseudogestation et pour stopper la lactation. Ils sont aussi indiqués dans le traitement de l'incontinence urinaire suite à la castration chez la chienne. Les progestagènes sont utilisés principalement pour prévenir et supprimer les manifestations de l'oestrus et dans le traitement de la lactation de pseudogestation. Ils sont également indiqués pour lutter contre les ardeurs des chiens et des chats mâles, dans l'hypertrophie prostatique canine (acétate de delmadinone) et dans le traitement de la dermatite miliaire chez le Chat (acétate de mégestrol).

Chez les juments, les progestagènes sont utilisés pour déclencher l'oestrus en cas d'anoestrus (spirale vaginale, en association avec les oestrogènes), en prévention des chaleurs ou pour interrompre celles-ci, en cas d'avortement répété ou menace d'avortement, lors de kystes ovariens folliculaires ou de nymphomanie.

Chez les nouveaux animaux de compagnie, un report des chaleurs est également possible grâce aux progestagènes ; l'acétate de médroxyprogestérone et surtout l'acétate de mégestrol sont cependant déconseillés chez le Lapin et les rongeurs car ils sont responsables d'effets secondaires très importants (17, 18).

2.3 Posologies chez l'Homme et l'Animal

2.3.1 Chez l'Homme

Les pilules contraceptives sont classées en deux catégories selon leur dosage en oestrogènes. Elles sont dites normodosées lorsqu'elles contiennent 0.05 mg d'éthinyl-oestradiol par comprimé, et microdosées lorsqu'elles en contiennent 0.04 mg ou moins. Leur dosage en progestagènes varie de 0.05 à 2 mg par comprimé. De plus, certaines plaquettes regroupent des comprimés de dosage variable en oestrogènes et en progestagènes selon le stade du cycle. On parle de pilule biphasique ou triphasique lorsque la plaquette contraceptive comporte deux ou trois types de comprimés.

En ce qui concerne les T.H.S, la posologie *per os* est d'environ 1 à 2 mg d'oestrogènes et de 5 à 10 mg de progestagènes par jour ; la plupart des spécialités orales présente des comprimés correspondant à ces dosages.

2.3.2 Chez l'Animal

Les doses recommandées varient selon l'indication et l'animal.

Chez les carnivores domestiques,

Avortement : chez la chienne, la posologie est de 22 à 44 µg/kg de benzoate d'oestradiol en I.M. Il est recommandé de ne pas dépasser 1 mg par animal.

Chez la chatte, la posologie est de 250 µg par animal en I.M entre 40 heures et 5 jours après l'accouplement.

Incontinence : le D.E.S, auparavant utilisé en cas d'incontinence d'origine hormonale chez la chienne, a été interdit dans l'espèce humaine. Il n'est donc plus disponible et est maintenant remplacé par l'oestriol à la posologie de 0.5 à 2 mg d'oestriol par jour par chienne. Pour mémoire et parce que le D.E.S intervenait dans des cas d'intoxications citées par les vétérinaires et le C.A.P.A.A, sa posologie était de 0.01 mg/kg/j *per os* en 2 prises tous les 2 jours pendant 15 jours puis 1 fois par semaine.

Pseudogestation et lactation : on peut utiliser des oestrogènes (en association avec des androgènes). L'éthinyl-oestradiol est employé à la posologie de 0.01 mg/kg/jour pendant 10 jours avec une dose d'attaque possible de 0.02 mg/kg/jour les 3 premiers jours.

Des progestagènes sont fréquemment utilisés : 0.5 mg/kg/jour d'acétate de mégestrol pendant 10 jours.

Maîtrise des chaleurs : chez la chienne, la posologie est de 1 à 2 mg/kg I.M d'acétate de médroxyprogestérone en une fois 2 mois avant les chaleurs, de 0.5 mg/kg/jour P.O pendant 30 jours en anoestrus et de 2 mg/kg/jour pendant 8 jours en prooestrus d'acétate de mégestrol.

Chez la chatte, 5 mg d'acétate de mégestrol par animal 1 fois tous les 15 jours reportent les chaleurs.

Chez le Furet, on peut bloquer les chaleurs en 15 à 20 jours par l'injection de 10 à 20 mg de médroxyprogestérone en sous cutané ou de 50 mg/kg de proligestone (19).

Maîtrise ardeurs mâle : 50 à 100 mg I.M d'acétate de médroxyprogestérone par animal, 1 à 2 mg/kg d'acétate de delmadinone (pas de spécialité humaine) en une injection chez le Chien.

Hypertrophie prostatique : 3 mg/kg d'acétate de delmadinone ou acétate de cyprotérone.

Dermatologie (Chat) : 2.5 à 5 mg d'acétate de mégestrol par animal et par jour pendant 1 semaine puis demi-dose pendant 1 semaine ou deux.

Chez les rongeurs et lagomorphes,

Maîtrise des chaleurs : chez la lapine et les rongeurs de compagnie (chinchilla, cobaye, hamster, rat, souris), on peut utiliser la proligestone à la posologie de 30 mg/kg SC chez la lapine et de 50 mg/kg chez les rongeurs (17, 18).

Maîtrise ardeurs mâle : 10 mg/kg de delmadinone chez le Lapin (17).

Chez la jument, la posologie I.M est de 150 à 200 mg d'acétate de médroxyprogestérone par animal.

On constate que les posologies humaines et animales ne sont pas très éloignées.

3 Etude toxicologique

3.1 Circonstances de l'intoxication et espèces concernées

Les ingestions ou administrations d'hormones sexuelles représentent 80 % des cas du C.A.P.A.A concernant les composés hormonaux. Même s'ils s'accompagnent très rarement de symptômes, les cas les plus fréquents concernent les ingestions de pilules contraceptives ou de T.H.S. Plus de 34 % des vétérinaires ayant eu des cas citent les pilules contraceptives. Il s'agit bien entendu dans tous les cas de vols, avec ingestion de toute ou partie d'une ou de plusieurs plaquettes (boîtes de une à trois plaquettes). Cependant, il existe également des cas d'intoxications avec symptômes, suite au traitement hormonal instauré par le vétérinaire.

Les espèces concernées par ce type d'intoxication sont principalement les carnivores domestiques et en particulier le Chien. On peut imaginer que les N.A.C puissent être également touchés, essentiellement suite à des erreurs de dosage venant du vétérinaire.

3.2 Doses ingérées et doses toxiques

Dans les cas de vols de contraceptifs ou de T.H.S, les doses ingérées peuvent aller de quelques comprimés à 3 plaquettes de 21 comprimés, voire plus en cas d'association de plusieurs médicaments. Le plus souvent, l'animal avale une plaquette avec ce qui reste de comprimés. Les animaux concernés ont ingéré en moyenne 0.09 mg/kg d'oestrogènes (éthinyloestradiol le plus souvent) et 7.9 mg/kg de progestagènes. Les doses maximales ingérées ont été de 0.25 mg/kg d'éthinyloestradiol et de 40 mg/kg de cyprotérone.

Le seul cas d'intoxication suite à un traitement hormonal du C.A.P.A.A fait suite à un traitement au diéthylstilboestrol (DISTILBENEND). La chienne a été traitée pour incontinence d'origine hormonale, à la posologie de 0.05 mg/kg deux fois par semaine pendant 2 mois, ce qui correspond à la dose préconisée.

Dans la littérature, on trouve une dose toxique en oestrogènes de 0.8 mg/kg. Cette dose correspond à une administration d'oestradiol longue action à une chienne (50).

Les doses ingérées citées par le C.A.P.A.A sont toutes bien en dessous de cette dose. Cependant, des symptômes sont apparus à la posologie habituelle avec le D.E.S. Cette dose toxique est donc à revoir en cas d'administration prolongée d'oestrogènes.

Selon l'oestrogène employé et sa pharmacocinétique, la réponse sera également différente. Après administration parentérale, le benzoate d'oestradiol persiste pendant plusieurs jours dans l'organisme alors que le cypionate d'oestradiol met plusieurs semaines à être éliminé (166). L'oestriol, oestrogène naturel, se caractérise par un temps de rétention court, d'une à quatre heures, au niveau des récepteurs nucléaires des cellules cibles ; c'est un oestrogène de courte durée d'action qui est rapidement éliminé. A l'inverse, les oestrogènes de synthèse, comme le D.E.S, présentent des temps de rétention nucléaire assez longs (six à douze heures) et peuvent être à l'origine de plus d'effets secondaires. En outre, l'élimination de ces composés de synthèse est plus lente et met plus à contribution le métabolisme hépatique (174).

Cependant, des études sur l'influence des oestrogènes sur la moelle osseuse des chiens ont révélé que l'anémie aplasique survenait plus rapidement et avec une évolution plus dramatique avec l'oestradiol qu'avec le D.E.S (166).

Selon certains auteurs, il semble y avoir également une grande variation individuelle dans la réponse à l'administration d'oestrogènes (166).

Les progestagènes sont peu toxiques. En toxicité aiguë, la DL50 chez le Rat est de 327 mg/kg.

3.3 Symptômes et pathogénie

Les vétérinaires praticiens interrogés ne signalent que des cas de vols de contraceptifs (regroupés sous le terme de « pilule contraceptive ») ou de T.H.S (COLPRONEND) sans symptômes. C'est en fait l'énorme majorité des cas de façon générale. Un seul cite le cas d'une chienne ayant avalé une plaquette contraceptive et n'ayant plus présenté de chaleurs pendant une année.

Le C.A.P.A.A ne rapporte que trois cas de chiens ayant présenté des symptômes. Le premier fait suite à l'ingestion d'un mélange de progestagènes (5 mg de médrogestone) et d'oestrogènes (1.5 mg d'éthinylestradiol) par un chien. Celui-ci a présenté des vomissements 12 heures après l'ingestion. Le second cas est celui d'un setter irlandais mâle de 10 ans ayant avalé du diéthylstilboestrol (dose inconnue) et ayant présenté une thrombocytopenie, des hémorragies et des pétéchies. Enfin, le dernier cas est celui de la chienne incontinente sous traitement de D.E.S. Deux mois après le début du traitement, elle présentait une anémie et un taux de réticulocytes de 2 % incriminant sans doute le D.E.S.

D'après les articles sur le sujet trouvés dans la littérature, un surdosage en oestrogènes peut produire une exacerbation des caractères sexuels, un blocage de la cyclicité, une augmentation du risque de thrombo-embolie (augmentation de la synthèse des facteurs X et II et diminution de celle de l'antithrombine sous l'effet de l'éthinylestradiol) et, dans l'espèce canine, une aplasie médullaire et ses conséquences. L'animal peut dans ce cas être anorexique, abattu, fébrile, déshydraté et présentant des inflammations notamment utérine. On peut également observer une pâleur des muqueuses, des pétéchies ainsi que des hémorragies abdominales, intestinales, vésicales et vaginales. Des vomissements et une détresse respiratoire peuvent alors survenir (4, 166).

Le mécanisme d'induction d'une anémie aplasique par les oestrogènes n'est pas totalement compris. Cependant, il est clair que les oestrogènes agissent durant la période de différenciation cellulaire des cellules souches en bloquant l'utilisation de l'érythropoïétine par celles-ci. Dans le même temps, la différenciation et la maturation des autres cellules de la moelle osseuse sont stimulées, ce qui aboutit à un épuisement de celle-ci. Deux semaines après l'administration d'oestrogènes, on peut observer une thrombocytopénie, puis au bout de 16 à 20 jours, une hyperleucocytose et une anémie. En 22 à 25 jours, la granulopoïèse décroît ce qui aboutit à une leucopénie. La plupart des patients atteints par ce type d'anémie meurent des conséquences hémorragiques ; les autres causes de décès sont une inflammation très sévère, un choc endotoxique et la coagulation intravasculaire disséminée (166).

Ce phénomène apparaît chez le Chien et le Furet. Des études ont montré que les protéines plasmatiques liées aux stéroïdes sexuels avaient, dans l'espèce canine, une moins grande affinité pour les oestrogènes que chez l'Homme ; les chiens sont donc moins aptes à lutter contre un apport massif en oestrogènes (166). Chez le Furet, cette anémie aplasique survient physiologiquement en cas de non accouplement à cause de la persistance des chaleurs ; il se produit une sécrétion prolongée d'oestrogènes durant une longue période de l'année (19).

De fortes doses d'oestrogènes peuvent également induire un effet promoteur tumoral au niveau des organes cibles comportant des récepteurs aux oestrogènes (glande mammaire). Cependant, lors d'association aux progestatifs, cet effet n'est pas retrouvé (4).

Les surdosages en progestagènes sont moins dramatiques. Les effets sont une rétention hydrique, des nausées et des vomissements, une léthargie, une prédisposition au diabète, de l'obésité, de l'ostéoporose, une atteinte hépatique et un risque d'infection utérine (172). Certains progestatifs récents comme le gestodène et le désogestrel sont suspectés d'augmenter le risque thrombo-embolique veineux ; des données biologiques laissent en effet supposer que ces progestatifs diminueraient l'efficacité de certains facteurs anticoagulants chez l'Homme (4).

B Les hormones thyroïdiennes

Utilisées en médecine humaine et vétérinaire, les hormones thyroïdiennes font l'objet de 20 % des appels au C.A.P.A.A concernant les composés hormonaux.

1 Pharmacologie

1.1 Présentation des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont des composés iodés, dérivant d'un même acide aminé, la tyrosine. Il s'agit de la 3,5,3',5'-tétraiodothyronine ou lévothyroxine (L-thyroxine T4) et de la 3,5,3'-triiodothyronine (T3) (figure 35). Ce sont plus précisément des thyronines qui résultent de la condensation de monoiodotyrosine et de diiodotyrosine (figure 36) (142).

Même si la thyroïde produit de plus grandes quantités de T4, c'est T3 qui est considérée comme l'hormone thyroïdienne majeure. En effet, dans les tissus, T4 est désiodée pour donner T3. Dans le plasma, T3 a une fraction libre 10 fois plus importante que celle de T4 et est 3 à 4 fois plus puissante (56). On sait aussi que T3 se lie considérablement plus aux récepteurs : 90 % des récepteurs sont occupés par T3 alors que seulement 10 % sont occupés par T4. La L-thyroxine est en fait plutôt un précurseur ou une forme de réserve de T3 (56).

Les hormones thyroïdiennes utilisées en médecine sont presque uniquement des hormones de synthèse. En effet, les hormones naturelles, d'origine animale, présentent une activité très variable : leur origine varie et la purification du produit est inconstante ; elles sont peu utilisées. Les hormones thyroïdiennes de synthèse sont des sels de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3). Elles présentent l'avantage d'une meilleure stabilité (142). Elles se présentent sous la forme de poudres blanches insolubles dans l'eau (155).

Figure 35 : Formules développées des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (142)

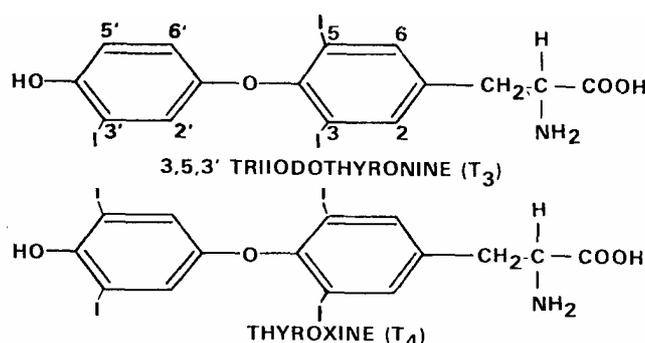
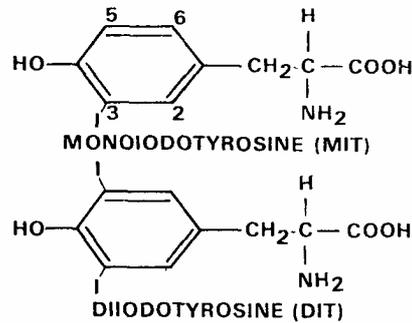


Figure 36 : Formules développées de la monoiodotyrosine (MIT) et de la diiodotyrosine (DIT) (142)



1.2 Pharmacocinétique

L'absorption intestinale de lévothyroxine est maximale dans l'iléon et le colon. Chez le Chien, elle varie de 10 à 50 %. Chez l'Homme, elle est bien meilleure puisqu'elle fluctue entre 50 et 80 % ; l'absorption de T3 approche même les 100 % dans cette espèce. Dans le plasma, T4 et T3 sont fortement liées aux protéines ; chez le Chien, seulement 0.1 % de T4 et 1 % de T3 se trouvent sous forme libre. 50 à 60 % de T4 et 90 à 95 % de T3 est intracellulaire (56). L'administration de T4 permet de restaurer des taux normaux de T4 et de T3, ce qui prouve la capacité des tissus périphériques, et surtout le foie et les reins, à désioder T4. C'est même la principale source de T3 de l'organisme (142). La désiodation se poursuit ensuite de T3 en diiodothyronine puis en monoiodothyronine. L'iode produit est alors recyclé ou éliminé par les urines. On estime que 45 % de T4 et 70 % de T3 sont métabolisés par désiodation chez le Chien (Capen, 1975 d'après (142)). En plus des réactions de désiodation, T3 et T4 peuvent aussi être conjugués dans le foie et excrétés dans la bile. Chez le Chien, moins de 15 % du T4 excrété est alors réabsorbé par l'intestin et subit un cycle entéro-hépatique. Le reste est excrété dans les fèces, ce qui représente, chez le Chien, 55 % de T4 et 30 % de T3 (142). La demi-vie d'élimination de T4 chez le Chien est entre 10 et 16 heures alors qu'elle est de 7 jours chez l'Homme. La demi-vie de T3 est estimée entre 5 et 6 heures chez le Chien (52, 69) et à 1 jour chez l'Homme (75, 177). D'après les études réalisées chez le Chat, la pharmacocinétique des hormones thyroïdiennes dans cette espèce semble être similaire à celle du Chien (Bigler, 1976 d'après (142)).

2 Pharmacodynamie, indications et posologies chez l'Homme et l'Animal

2.1 Actions biologiques (142)

Les effets des hormones thyroïdiennes ont été découverts grâce à l'étude des cas d'hypo ou d'hyperthyroïdie. On peut les classer en trois catégories : les effets métaboliques, les effets sur la morphogénèse et les effets sur la reproduction.

2.1.1 Effets métaboliques

- métabolisme énergétique : le métabolisme de base, mesuré par la production calorifique, ou par la consommation d'O₂, est augmenté par les hormones thyroïdiennes.
- métabolisme des glucides : les hormones thyroïdiennes participent à la charge glycémique ; leur excès ou leur défaut provoquent des modifications des tests d'exploration de la glycémie.
- métabolisme protéique : les hormones thyroïdiennes ont un effet de stimulation de l'anabolisme. Elles permettent une plus grande mobilisation des acides aminés et ont un effet positif sur le turn-over des protéines. Elles préviennent également le dépôt extracellulaire de mucoprotéines, cause de rétention hydrique par attrait osmotique.
- métabolisme lipidique : Les hormones thyroïdiennes ont un effet lipomobilisateur.

L'augmentation du métabolisme de base, l'effet lipomobilisateur ainsi qu'un effet amplificateur des hormones thyroïdiennes sur la réponse des cellules myocardiques aux catécholamines ont un effet positif sur la thermorégulation. Les hormones thyroïdiennes augmentent la production de chaleur et la tolérance au froid.

2.1.2 Effets sur la morphogénèse

Les hormones thyroïdiennes permettent le déclenchement et la réalisation de la métamorphose chez les amphibiens. Chez les oiseaux, elles interviennent dans la mue et dans la ponte. Chez les mammifères, les effets concernent surtout la croissance en particulier des os longs et des phanères.

2.1.3 Effets sur la reproduction

Sans que reproduction ou lactation soient interdites, ces activités sont grandement compromises par l'hypothyroïdie.

2.1.4 Mécanisme d'action

Les hormones thyroïdiennes se comportent comme des découplants des oxydations et des phosphorylations au niveau des mitochondries, d'où un puissant effet calorigène. Elles augmentent également l'activité des pompes Na⁺/K⁺ membranaires. Cependant, leur effet primitif s'adresse à des récepteurs intracellulaires. Les hormones thyroïdiennes, après avoir pénétré dans la cellule, se lient à des récepteurs nucléaires et modifient l'expression des gènes. Elles induisent des synthèses enzymatiques. L'ensemble de l'appareil enzymatique est stimulé, d'où des réactions métaboliques multiples, d'où une production calorifique accrue.

2.2 Indications chez l'Homme et chez l'Animal (56, 177)

L'indication majeure des hormones thyroïdiennes est, que ce soit chez l'Homme ou l'Animal, l'hypothyroïdie. Chez l'Homme, elles peuvent être utilisées dans toutes circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la T.S.H (thyroïd stimulating hormone). Il n'existe pas de spécialités vétérinaires à base d'hormones thyroïdiennes. Chez l'Animal, on utilise des spécialités humaines qui sont regroupées dans le tableau ci-après (tableau XXIX).

Quatre catégories de médicaments existent et sont administrés chez l'Homme mais les trois premières seulement sont utilisées en médecine vétérinaire :

- Le traitement de choix est la lévothyroxine (T4) de synthèse. C'est la molécule la plus utilisée chez l'Homme et chez l'Animal.

- La liothyronine (LT3), la forme synthétique de T3, peut être utilisée également, cependant elle est moins efficace. En effet, elle ne régularise que le taux de T3, pas le taux de T4. La désiodation de T4 étant intracellulaire, chaque cellule adapte le taux de T3 à ses besoins ; si on ne fournit que de la Tt3, on peut l'apporter en excès pour certains organes (foie, rein, cœur) ou en quantité insuffisante pour d'autres (cerveau, hypophyse). On réserve cette molécule aux cas rebelles, ne répondant pas à la thyroxine ou aux cas d'hypothyroïdie menaçant le pronostic vital.

- Une combinaison de T3 et de T4 est une troisième possibilité thérapeutique. Le rapport classique de telles associations est de 4 T4 pour 1 T3 (chez le Chien, la thyroïde sécrète 6 T4 pour un T3). Leur risque est d'aboutir à un taux de T3 trop élevé et à une thyrotoxicose.

- Enfin, une dernière molécule est utilisée chez l'Homme. Il s'agit du tiratricol, métabolite mineur physiologique de T3. C'est un analogue de T3 qui possède les propriétés pharmacodynamiques des hormones thyroïdiennes. Il est utilisé dans les situations nécessitant le freinage de la sécrétion de T.S.H, en particulier dans les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes et dans les cancers thyroïdiens différenciés.

Le tableau XXIX regroupe les spécialités et présentations à base d'hormones thyroïdiennes qui sont disponibles en France (177).

Tableau XXIX : Spécialités et présentations à base d'hormones thyroïdiennes disponibles en France (177)

MOLECULES	SPECIALITES	PRESENTATIONS
<u>LT4</u>	L-Thyroxine Roche	Cp à 0,1 mg (ét.de 30)
		Sol.buv.à 0,15 mg/ml (fl.de 15ml)
	Lévothyrox	Sol.inj.à0,2 mg/amp.de 1ml (b.de 6) Cp à 0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,125, 0,15, 0,175, 0,2 mg (b.de 28)
<u>LT3</u>	Cynomel	Cp à 0,025 mg (b.de 30)
<u>Association de T3 et de T4</u>	Euthyral	Cp à 0,02 mg de T3 et 0,1 mg de T4 (fl.de 50)
<u>Tiratricol</u>	Téatrois	Cp à 0,35 mg (b.de 100)
	Triacana	Cp à 0,35 mg (ét.de 100 par plq.de 20))
		Crème à 90 mg/tube

2.3 Posologie chez l'Homme et l'Animal

2.3.1 Chez l'Homme (177)

Lévothyroxine (T4) : la posologie moyenne est de 1.7 µg/kg/jour pour les traitements substitutifs et de 2.1 à 2.5 µg/kg/jour pour les traitements freinateurs. Il n'y a qu'une seule prise par jour.

Liothyronine (T3) : la dose initiale est de 6.5 µg par jour en une prise.

Combinaison de T3 et T4 : la posologie initiale est de 25 µg par jour de T4 ce qui correspond à 5 µg par jour de T3.

Tiratricol : la posologie moyenne est de 0.7 à 1.75 mg par jour, en 3 ou 4 prises.

2.3.2 Chez l'Animal (56, 147)

Lévothyroxine (T4) : chez le Chien, on distribue initialement 20 µg/kg deux fois par jour puis on module la dose selon la réponse de l'animal. La dose peut également être calculée selon la surface corporelle afin de ne pas surdoser le produit chez les chiens de grand format ; la dose est alors de 0.5mg/m². Dans la cas de pathologies pouvant perturber le métabolisme des hormones thyroïdiennes (cf. ci-dessous), la dose initiale sera réajustée à 5 µg/kg de T4 deux fois par jour. Chez le Chat, on administre en moyenne 50 à 200 µg par animal.

Liothyronine (T3) : on l'emploie à des doses de 4 à 6 µg/kg 3 fois par jour.

Combinaison de T3 et T4 : leur emploi est limité en médecine vétérinaire. On préconise une dose de 20 µg/kg de T4 deux fois par jour soit 5 µg/kg de T3.

3 Etude toxicologique

3.1 Circonstances d'intoxication, espèces concernées

Les appels au C.A.P.A.A intéressant les hormones thyroïdiennes concernent tous des animaux ayant volé des comprimés de LEVOTHYROXND. Il s'agit d'un chat et de deux chiens. Certains animaux sous traitement hormonal peuvent également développer des signes d'intoxication suite à une sensibilité individuelle particulière ou à des erreurs de dosage ou de fréquence d'administration. Cependant, une thyrotoxicose est rare aux doses recommandées. Les animaux touchés par ce type d'intoxication sont essentiellement des carnivores domestiques. On recense aussi des cas chez les oiseaux (148).

3.2 Doses ingérées et doses toxiques

Les doses ingérées sont variables et sont fonction des présentations médicamenteuses. Les cas du C.A.P.A.A décrivent des doses ingérées allant de 1 à 30 comprimés, mais, dans deux cas sur trois, la quantité de L-thyroxine par comprimé n'est pas précisée et la seule dose donnée est de 100 µg pour un chien de 3 kg. Cependant, si on imagine qu'un chien peut facilement avaler une boîte de comprimés, avec un maximum de 200 µg par comprimé, la dose ingérée serait alors de 5.6 mg de T4. Ramenée à un chien de taille moyenne (15 kg), on arrive à une dose hypothétique de 370 µg/kg. Dans la littérature, on trouve des doses ingérées de 10 mg/kg de T4 (75).

Les doses toxiques sont 10 à 20 fois supérieures aux doses thérapeutiques (Piatnek, 1961 d'après (142)), ce qui donne une dose toxique de 200 à 400 µg/kg de L-thyroxine. Une overdose de L-thyroxine est donc envisageable en intoxication aiguë mais l'observation de symptômes est assez rare. D'après les données du centre national d'intoxication vétérinaire américain (N.A.P.C.C), des animaux ayant ingéré de grandes quantités de lévothyroxine mais inférieures ou égales à 0.5 mg/kg, et ayant été traités (émétiques et charbon activé), n'ont pas développé de symptômes (75). Cependant, des signes d'hyperactivité et une tachycardie peuvent être observés chez le Chien non traité dès 0.2 mg/kg de L-thyroxine (N.A.P.C.C d'après (148)).

La liothyronine semble donner plus fréquemment et plus rapidement des symptômes de surdosage (2, 3). La moins bonne absorption de T4 par rapport à T3 et le fort pourcentage de liaison protéique de T4 sont en partie responsables de cette différence. De plus, outre la désiodation en T3, il existe d'autres voies métaboliques permettant d'éliminer T4 comme sa transformation en rT3 ou reverse T3. Cette molécule dépourvue d'activité biologique serait une voie d'inactivation de T4 et serait donc un moyen pour l'organisme de limiter l'activité hormonale lors d'apports excessifs de L-thyroxine. Ceci expliquerait en partie la bonne tolérance de T4. Cependant, des affections intercurrentes telles que des maladies cardiaques, de l'hypocorticisme, du diabète ou une insuffisance rénale ou hépatique peuvent diminuer la marge thérapeutique de ces hormones (142).

L'existence de telles pathologies, associées à une variation individuelle de la réponse aux hormones thyroïdiennes, peut déclencher l'apparition d'une thyrotoxicose même à des doses thérapeutiques comme dans le cadre d'un traitement.

3.3 Symptômes

Les symptômes d'un surdosage en hormones thyroïdiennes chez l'animal sont similaires à ceux de l'homme. Ils s'approchent en fait des signes de l'hyperthyroïdie. Dans le cas d'une intoxication aiguë, on peut observer une hyperactivité, une léthargie, de l'agressivité, des réflexes photomoteurs anormaux, une tachycardie, une augmentation de la pression sanguine, une tachypnée, une dyspnée, des halètements, des vomissements, de la diarrhée, et de la fièvre (75). Le N.A.P.C.C rapporte le cas d'un Shar Pei ayant ingéré 1.5 mg/kg de lévothyroxine : l'animal a développé, 45 minutes après l'ingestion, des signes de tachycardie moyenne (180 battements par minute) qui ont disparu suite au traitement (N.A.P.C.C d'après (75)). Les signes les plus fréquents sont l'hyperactivité et la tachycardie (148).

Dans les intoxications faisant suite à un traitement, un syndrome polyuro-polydipsique et une perte de poids malgré un appétit normal ou renforcé peuvent être également observés (56).

Chez l'Homme, les symptômes peuvent apparaître 5 à 11 jours après l'ingestion ; cette intervalle sans symptômes entre l'ingestion et l'intoxication n'est pas rapporté chez le Chien, pour lequel le délai d'apparition des signes cliniques se situe entre 1 à 9 heures après l'ingestion (148).

IV UN COMPOSE A VISEE DIGESTIVE : LE LOPERAMIDE

Outre tous ces principes actifs, de nombreuses autres molécules différentes sont répertoriées dans les cas du C.A.P.A.A. L'une d'entre elles est également citée dans les réponses des vétérinaires. Il s'agit d'un composé à visée digestive : le loperamide.

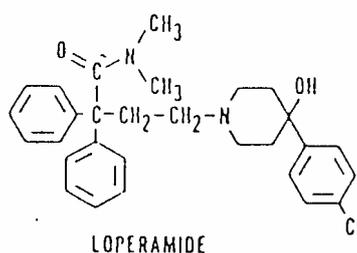
1 Etude pharmacologique

Depuis l'antiquité, l'opium est connu pour ses propriétés colifuges et anti-diarrhéiques. Tous les alcaloïdes morphiniques ont cette propriété ; ainsi, la morphine ralentit le transit digestif et diminue le volume de liquide des fèces. Il est bien entendu impossible d'exploiter cette propriété auprès des morphiniques vrais du fait de leur caractère de stupéfiants. On a donc cherché des anti-diarrhéiques de synthèse par un travail de sélection visant à accroître l'action anti-diarrhéique et à réduire l'activité stupéfiante.

1.1 Structure et propriétés (figure 37)

Synthétisé pour la première fois en 1969, le loperamide est donc un dérivé des opioïdes. Il a été obtenu par des modifications chimiques à partir de la structure de la mépéridine ou péthidine qui appartient à la classe de la phénylpipéridine.

Figure 37 : Formule du loperamide (170)



Il s'agit du chlorhydrate de [(chloro-4 phényl)-4 hydroxy-4 piperidino]-4 N,N-diméthyl diphényl-2,2 butyramide. C'est un composé liposoluble qui se présente sous la forme d'une poudre blanche à reflets jaunâtres (155).

1.2 Pharmacocinétique

Le loperamide est peu absorbé par le tube digestif (128). Les concentrations plasmatiques sont maximales à la quatrième heure chez l'Homme mais elles sont faibles. Il ne traverse pas la barrière hémato-méningée sauf celle, plus perméable aux substances liposolubles, des colleys et des races apparentées ou croisées (23, 77).

Il est métabolisé essentiellement par le foie et a une demi-vie comprise, chez le Chien, entre 6 et 14 heures. Une grande quantité du loperamide absorbé subit un cycle entéro-hépatique et l'élimination se fait donc majoritairement par voie fécale (82). Au bout de 8 jours chez l'Homme, 40 % de la dose administrée est éliminée par voie fécale, les deux tiers se trouvant sous forme de métabolites et 5 à 10 % sont éliminés par voie rénale.

Les jeunes individus semblent avoir une pharmacocinétique différente des adultes. En effet, ils sont plus souvent victimes d'intoxications au loperamide. Ceci peut être dû à une meilleure absorption et une liaison protéique plus faible, ou à une meilleure diffusion du loperamide dans le système nerveux central chez le jeune (82).

2 Pharmacodynamie

Compte tenu de sa faible absorption, le loperamide exerce surtout son action sur le tractus intestinal. Il a deux effets principaux sur le tube digestif : il agit surtout sur la motilité intestinale mais aussi sur l'absorption et la sécrétion d'eau et d'électrolytes par l'intestin.

L'action motrice du loperamide se traduit par un ralentissement du transit intestinal ; il provoque le raccourcissement des fibres lisses segmentaires et le relâchement des fibres longitudinales du petit intestin et du colon. Ceci a pour effet de favoriser l'absorption d'eau et d'électrolytes (88). Cette stimulation de l'absorption résulte également d'une action directe du loperamide sur l'entérocyte. Il faut préciser cependant qu'à dose thérapeutique, le loperamide ne retarde pas la vidange gastrique (Van Wyck *et al*, 1988 d'après (88)).

Le loperamide agit également directement sur la sécrétion intestinale d'eau et d'ions. Ce mécanisme dépend de récepteurs à opiacés. Le loperamide se fixe sur les entérocytes intestinaux, bloque l'activité des canaux calcium et inhibe la calmoduline. En cas de diarrhées hypersécrétoires, la formation de complexes calmoduline-calcium dans la lumière intestinale permet l'activation de protéines kinases qui stimulent la sortie d'eau et d'ions. En empêchant la formation de ces complexes, le loperamide diminue la sécrétion des fluides et des électrolytes vers la lumière intestinale (88).

A dose thérapeutique, le loperamide possède surtout des propriétés anti-diarrhéiques. A des doses supérieures, les propriétés morphiniques centrales peuvent réapparaître, c'est ce que l'on observe dans les intoxications. Ainsi, le loperamide agit également sur les muscles lisses urinaires et biliaires.

3 Indications et posologie chez l'Homme et l'Animal

3.1 Indications

Chez l'Homme comme chez l'Animal, le loperamide est utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës ou chroniques. Cependant, il ne doit pas être utilisé si la diarrhée s'accompagne de fièvre, de sang dans les selles, en cas d'insuffisance hépatique ou d'infections bactériennes toxigènes (162).

3.2 Posologie

Le loperamide est un médicament symptomatique sans effet sur la cause de la diarrhée ; la durée du traitement sera donc à adapter en fonction des cas. Les spécialités humaines contenant du loperamide ainsi que les présentations disponibles en France sont répertoriées dans le tableau XXX.

Tableau XXX : Spécialités à base de loperamide disponibles en médecine humaine : présentations (177)

SPECIALITES A BASE DE LOPERAMIDE	PRESENTATIONS
Altocel	Gélule de 2 mg (boite de 20)
Arestal	Comprimé de 1 mg (boite de 20)
Imodium	Gélule de 2 mg (boite de 20)
	Sol.buv.à 0,2 mg/ml (flacon de 90ml)
Nabutil	Gélule de 2 mg (boite de 12)
Imosselduo*	Comprimé à 2 mg (boite de 16)

* en association

3.2.1 Chez l'Homme

En cas de diarrhée aiguë, la dose initiale par voie orale chez l'Homme est de 4 mg chez l'adulte et de 2 mg chez l'enfant de plus de huit ans. Après chaque selle non moulée, 2 mg supplémentaires seront administrés, sans dépasser 16 mg chez l'adulte et 12 mg chez l'enfant. Chez l'enfant de deux à huit ans, la posologie est de 0.03 mg/kg par prise avec un maximum de cinq prises par jour et en respectant un intervalle de quatre heures entre les prises.

En cas de diarrhée chronique, la posologie est de 2 à 6 mg par jour chez l'adulte et de 2 à 4 mg par jour chez l'enfant de plus de huit ans.

3.2.2 Chez l'Animal

L'utilisation du loperamide est décrite chez le Chien à la posologie de 0.04 à 0.2 mg/kg *per os* deux fois par jour. La posologie moyenne dans cette espèce est en général de 0.1 mg/kg/prise avec deux administrations par jour. Le loperamide peut également être utilisé chez le Chat. La dose recommandée dans cette espèce est alors de 0.08 à 0.16 mg/kg *per os* deux fois par jour (169).

La forme thérapeutique la plus fréquemment utilisée est la gélule contenant 2 mg de loperamide (tableau XXX). Si on compare cette dose à la dose thérapeutique, en ce qui concerne les animaux de moins de 10 kg, une gélule dépasse la dose recommandée. Ceci explique les accidents, en particulier suite à un traitement instauré par le propriétaire.

4 Etude toxicologique

4.1 Circonstances d'intoxication, espèces concernées

Le lopéramide représente un peu plus de 3 % des appels au C.A.P.A.A concernant les médicaments à usage humain. Tous les appels concernent des chiens et presque tous des colleys. Tous les appels font suite à une ingestion accidentelle. Les vétérinaires praticiens ne rapportent également que des cas d'intoxications de chiens, suite à des ingestions accidentelles ou à des traitements. Ils sont plus de 5 % à citer le lopéramide dans leurs réponses au questionnaire.

Les intoxications par le lopéramide ont lieu soit par ingestion accidentelle de gélule(s) - les espèces concernées peuvent être alors le Chien et le Chat avec une forte prédominance pour le premier -, soit à la suite d'un traitement instauré par un vétérinaire ou par le propriétaire de l'animal. Les carnivores domestiques et éventuellement les N.A.C sont alors concernés. Ce sont de toute façon, les jeunes animaux et les colleys ou apparentés qui courent le plus de risques, compte tenu de leur plus grande sensibilité à cette molécule (voir pharmacocinétique).

4.2 Dose ingérée, dose toxique

Dans les cas du C.A.P.A.A, les doses ingérées vont de 8 à 18 mg (4 à 9 gélules), ce qui représente 0.4 à 1.2 mg/kg de lopéramide en une prise (0.85 mg/kg en moyenne). Les vétérinaires questionnés rapportent une dose ingérée allant de la dose thérapeutique (intoxications suite à un traitement) à quelques j12.0023 0 0 12.0023 411o299.4693 442.6

En ce qui concerne la toxicité aiguë, des doses plus faibles sont également citées dans la littérature. En effet, d'autres auteurs rapportent des vomissements dès la dose de 0.5 mg/kg de lopéramide. Un cas de décès d'un chien a été décrit après une dose de 14.3 mg/kg de lopéramide (27).

La dose toxique chez le Chat n'est pas connue car les articles disponibles sur le sujet concernent tous des chiens.

4.3 Symptômes et pathogénie de l'intoxication

Le délai d'apparition des symptômes est généralement inférieur à six heures. Il varie de 30 minutes à 12 heures après l'ingestion (82). Les symptômes observés sont caractéristiques d'une intoxication par des opiacés. Ils sont regroupés dans le tableau XXXI (77). Ils sont principalement d'ordre nerveux, digestif et cardio-respiratoire. L'animal est prostré ou au contraire excité, ataxique, en mydriase et peut tomber dans le coma ; des troubles digestifs comme des vomissements et de la constipation sont fréquents. On peut souvent observer une bradycardie et une dyspnée et une hypersalivation et une hypothermie sont parfois décrits. Les symptômes durent généralement de quatre à 24 heures.

Tableau XXXI : Signes cliniques associés à l'intoxication par le lopéramide (C.A.P.A.A Lyon d'après (77))

Signes cliniques associés à l'intoxication au lopéramide ⁽¹⁾	
► Signes nerveux	
• altération de la conscience (léthargie, stupeur, coma) ;	
• hurlements ;	
• ataxie ;	
• amaurose ;	
• excitation ;	
• ptyalisme.	
► Signes digestifs	
• vomissements ;	
• diarrhée ;	
• constipation ;	
• anorexie ;	
• douleur abdominale.	
► Signes cardiorespiratoires	
• bradycardie ;	
• dyspnée ;	

és : CNITV Lyon]. ID'apr

Les cas du C.A.P.A.A et les vétérinaires questionnés décrivent ces mêmes signes cliniques. Un iléus est également décrit chez une chienne colley ayant ingéré une dose de 0.4 mg/kg de lopéramide ; un vétérinaire rapporte également le cas d'un berger allemand dont la vessie a été paralysée pendant plusieurs jours suite à l'ingestion de lopéramide. Sans doute, ce fait résultait-il d'une action du lopéramide sur le détrusor.

L'activation des récepteurs à opiacés dans le système nerveux central ainsi que l'exagération des effets sur la contractilité des muscles lisses sont responsables de ces effets toxiques à fortes doses. Selon certains auteurs, la sensibilité du colley et des races apparentés au loperamide s'expliquerait par la plus grande perméabilité de leur barrière hémato-méningée aux substances liposolubles (23, 77). Cependant, des études récentes chez la Souris ont montré l'existence d'une glycoprotéine P fonctionnelle assurant l'efflux de plusieurs substances, dont le loperamide, hors du cerveau (154) ; sa déficience chez le colley pourrait expliquer les effets particuliers de cette molécule dans cette race.

L'étude pharmaco-toxicologique de tous ces composés nous a permis de mieux connaître et comprendre leurs effets sur nos animaux domestiques. On a pu décrire les signes cliniques engendrés par un surdosage et, grâce aux données du C.A.P.A.A et des vétérinaires ayant répondu au questionnaire, établir les doses toxiques de ces molécules chez l'Animal. La comparaison de ces données avec ce qui se passe dans l'espèce humaine a montré des différences importantes entre l'Homme et l'Animal. Les médicaments les plus dangereux pour un animal sont ceux dont la dose toxique chez cette espèce est proche de la dose thérapeutique humaine. En effet, les présentations disponibles correspondent à cette dose et une faible quantité de comprimés suffit à l'apparition de symptômes chez l'animal concerné. Ainsi, le seuil d'intoxication clinique est rapidement atteint dans le cas des A.I.N.S, du paracétamol - en particulier chez le Chat -, des antidépresseurs tricycliques et, chez le colley et les races apparentées, du loperamide.

En cas d'intoxication d'un animal domestique par un médicament à usage humain, le vétérinaire doit pouvoir donner un pronostic aux propriétaires et savoir instaurer un traitement rapidement. Le traitement général des intoxications doit d'abord être mis en place. En outre, certaines intoxications nécessitent un traitement spécifique qu'il est important de connaître compte tenu de l'urgence de la situation.

PARTIE III : PRONOSTIC ET TRAITEMENT

I PRONOSTIC ET EVOLUTION

A Les benzodiazépines

En cas d'intoxication aiguë par les benzodiazépines, le pronostic est généralement bénin, sauf en cas d'association à d'autres psychotropes et à condition bien sûr que le sujet soit traité. L'évolution, lorsqu'elle est connue, est d'ailleurs favorable dans tous les cas recensés par le C.A.P.A.A et les vétérinaires praticiens. Dans la plupart des cas, l'animal guérit sans séquelles même si de fortes doses ont été ingérées. La rémission complète des symptômes a lieu en moyenne dans les 12 à 24 heures pour les intoxications au diazépam et en 24 à 48 heures pour le bromazépam (134).

B Les antidépresseurs

Les intoxications par les antidépresseurs constituent une véritable urgence car les symptômes cliniques apparaissent généralement rapidement et peuvent aboutir à la mort de l'animal. Ce sont en particulier les surdosages en tricycliques et en I.M.A.O qui sont les plus dangereux. L'évolution d'une telle intoxication dépend notamment de la dose ingérée, de l'association ou non avec d'autres médicaments et bien sûr de la mise en place d'un traitement. Le pronostic est alors fonction de l'état de santé antérieur de l'animal, plus particulièrement au niveau hépatique (inhibition du métabolisme) et rénal (retard d'élimination). Avec une thérapie agressive et rapidement mise en place, il est généralement bon (182).

C Le phénobarbital

Le pronostic est plutôt bon dans la plupart des cas d'intoxication au phénobarbital. Il varie selon la dose ingérée et le métabolisme de l'individu. Le pronostic vital est engagé lors d'insuffisance rénale aiguë, de coma profond ou d'hypothermie sévère (61).

D Les A.I.N.S

Lors d'intoxication aiguë par les A.I.N.S, le pronostic est variable selon le principe actif concerné, la dose ingérée et la sensibilité individuelle de l'animal, les effets pouvant être différents d'un animal à l'autre. Il est moins bon dans le cas de l'ibuprofène et du diclofénac, ces deux A.I.N.S étant d'ailleurs à déconseiller chez les carnivores domestiques. Un traitement adapté et rapide est dans tous les cas nécessaire à une guérison. Cependant, lors d'ingestion massive, l'évolution est souvent fatale, à court terme (atteinte gastrique) ou à moyen terme (atteinte rénale).

E Le paracétamol

Dans les cas d'intoxications aiguës au paracétamol, l'évolution est assez souvent mauvaise, en particulier chez le chat. Un traitement rapide et adapté est là aussi indispensable. Dans l'espèce féline, le pronostic est lié à l'intensité de la méthémoglobinémie. L'évolution défavorable est généralement rapide, avec mort dans les 24 à 48 heures, précédée souvent

d'un coma. Si l'animal survit dans les trois premiers jours de l'intoxication, le pronostic est favorable. Certains symptômes sont encore observables longtemps après l'intoxication : œdème facial (trois jours), dépression et léthargie (six jours), anorexie jusqu'à sept jours. Le retour à la normale de tous les signes cliniques et biochimiques peut demander trois semaines chez le chat et deux semaines chez le chien (99).

F Hormones

1 Hormones sexuelles

Le risque vital concerne les animaux atteints d'anémie aplasique. Dans ce cas, le pronostic est réservé et la survie dépend du stade de la maladie et de l'activité érythropoïétique et myélopoïétique restante au début du traitement. Si la thrombocytopénie dure plus de deux semaines, le pronostic est très ma

II TRAITEMENT GENERAL DES INTOXICATIONS (170)

Le traitement des intoxications a pour but :

- de maintenir les grandes fonctions vitales : traitement symptomatique
- de favoriser l'élimination du toxique avant et après résorption
- de combattre le toxique ou ses effets (traitement spécifique)

Le traitement général des intoxications (non spécifique) est le plus souvent un traitement d'urgence, les intoxications aiguës étant la plupart du temps seulement suspectées. Ce traitement intervient donc souvent avant même la confirmation du diagnostic.

A Réanimation des sujets gravement intoxiqués

1 Assistance cardio-respiratoire

En cas d'urgence, les mesures essentielles visent à maintenir les fonctions physiologiques vitales et relèvent de la réanimation : désobstruction des voies respiratoires, respiration artificielle, intubation, massage cardiaque...

Dans les intoxications au paracétamol, il est fréquent qu'une telle réanimation soit nécessaire. En effet, l'animal est souvent amené tardivement (auto-médication fréquente) et la dose toxique est faible en particulier chez le chat. L'animal intoxiqué doit être placé sous oxygène, et transfusé si nécessaire.

2 Contrôle de l'hyperactivité du système nerveux

L'hyperactivité va de l'excitation légère aux convulsions graves. Ces dernières peuvent être observées dans la plupart des intoxications médicamenteuses étudiées (A.I.N.S, paracétamol, antidépresseurs, benzodiazépines). Elles doivent toujours être combattues d'urgence car elles entraînent des troubles respiratoires graves avec apnée, de l'hyperthermie, de l'acidose métabolique et de l'hypoglycémie.

Le plus souvent, on utilise comme anti-convulsivant un myorelaxant : le diazépam (valium), en I.V (2 mg/kg) ou par voie rectale (1 mg/kg toutes les 30 minutes à 1h). En cas d'échec, on peut utiliser des barbituriques à action rapide (pentobarbital chez le chien et penthiobarbital chez le chat, 5 à 10 mg/kg I.V). Dans les intoxications par les benzodiazépines, au cas où l'animal présente des signes paradoxaux (signes « en hyper »), il convient d'administrer la plus petite dose de diazépam nécessaire à le calmer (0.2 à 0.3 mg/kg suffisent), afin de faire passer l'animal en phase de somnolence (10).

3 Lutte contre la déshydratation, l'acidose métabolique, l'hypoglycémie et l'hyperthermie

La déshydratation doit être combattue par apport équilibré d'eau et sodium par voie parentérale (solution de Ringer, chlorure de sodium isotonique). Seule la voie intra-veineuse permet de corriger des déficits graves. 80 % de la quantité calculée est distribuée dans les 24 premières heures. La première phase de remplissage vasculaire peut être rapide en cas d'hypovolémie sévère (8 ml/kg/heure chez le chien).

L'équilibre électrolytique est également à surveiller et à corriger si nécessaire (kaliémie, équilibre acido-basique). L'acidose métabolique est fréquente dans les intoxications (antidépresseurs,...). Elle est souvent due aux convulsions. La correction de l'acidose s'effectue par la perfusion d'un soluté isotonique de bicarbonate de sodium à 0.14 p.mille uniquement si le pH sanguin est inférieur à 7.20 ou le taux de bicarbonates inférieur à 15 mEq/litre. La quantité à administrer (1ml apporte 1/6 mEq de HCO_3^-) doit être calculée en fonction de la réserve alcaline (mEq à injecter = poids x 0.3 x (HCO_3^- normal - HCO_3^- mesuré)), il apparaît imprudent de perfuser des ions bicarbonates sans connaître l'importance de l'acidose.

Ce rétablissement de l'équilibre hydro-électrolytique s'avère nécessaire pour la plupart des intoxications médicamenteuses graves (paracétamol, A.I.N.S, antidépresseurs...).

Une hypoglycémie concomitante, due par exemple aux contractions musculaires, nécessite l'administration d'une solution de Dextrose 5 %.

Une hyperthermie éventuelle pourra être réduite en appliquant des sacs de glace sur le corps de l'animal ou par des bains froids.

B Elimination du toxique

1 Limitation de la quantité de toxique absorbé

Dans les intoxications par des médicaments, les méthodes qui permettent de limiter l'absorption digestive sont le vomissement, le lavage gastrique et les adsorbants qui neutralisent le toxique dans la lumière du tube digestif.

Le vomissement est indiqué dans les 3 à 4 heures après l'ingestion mais il est contre-indiqué lors de coma, de détresse respiratoire ou de syndrome nerveux convulsivant. Lors d'intoxication par les benzodiazépines ou les antidépresseurs, des symptômes peuvent apparaître très rapidement ; le vomissement ne doit être donc induit qu'en cas d'ingestion récente (15 minutes maximum pour les tricycliques et 3 heures maximum pour les benzodiazépines) et sur un animal totalement asymptomatique (87, 134).

Le vomissement permet d'évacuer environ 75 % du contenu stomacal. Il est classiquement provoqué par une injection de chlorhydrate d'apomorphine chez le chien (APOMORPHINE AGETTANTND 0.05 mg/kg I.V ou 0.05 à 0.1 mg/kg I.M, S.C) et de xylaxine chez le chat (ROMPUNND 1 mg/kg). Ces deux molécules ont une action dépressive centrale qui est cependant à prendre en compte lors d'intoxication par les médicaments actifs sur le système nerveux. En cas de sédation modérée, on peut alors utiliser de l'eau oxygénée à 10 volumes diluée dans de l'eau.

Le lavage gastrique peut être utilisé en remplacement du vomissement en cas de coma par exemple. Une pré-médication anesthésique à l'atropine est alors contre-indiquée dans le cas d'une intoxication aux antidépresseurs tricycliques, du fait des propriétés anticholinergiques de ceux-ci.

Les adsorbants forment avec les toxiques des complexes incapables de franchir la barrière digestive. Le plus efficace et le plus utilisé est le charbon végétal activé (CHARBON DE BELLOCND, CARBOMIXND 2 g/kg). Ce dernier adsorbe le reste de toxique qui n'a pas été éliminé par les vomissements et le lavage, ainsi que la partie du toxique qui a déjà pu passer dans l'intestin.

2 Elimination du toxique absorbé

De nombreuses molécules médicamenteuses et leurs métabolites sont excrétées majoritairement par les reins (paracétamol, aspirine, piroxicam, ibuprofène, benzodiazépines, tricycliques, I.M.A.O...). En cas d'intoxication, il faut donc favoriser cette voie naturelle d'excrétion en effectuant une diurèse forcée. La mise en place d'une perfusion de Ringer Lactate associée à un sali-diurétique, le furosémide le plus souvent, administré par voie intraveineuse à la dose de 2 à 4 mg/kg chez les carnivores et de 0.5 à 1 mg/kg chez les grands animaux, permet d'obtenir rapidement une nette augmentation de la diurèse.

On peut également augmenter la filtration glomérulaire grâce à un diurétique osmotique, ce qui favorise l'excrétion de nombreux toxiques. La diurèse osmotique neutre est la plus utilisée. Les animaux sont alors perfusés avec des solutés de mannitol 10 % (2 ml/kg/24h pour les petits animaux, 1 ml/kg/24h pour les grands animaux), ou de glucose isotonique (5 %) ou légèrement hypertonique (10 %). La diurèse osmotique, malgré son efficacité, est contre-indiquée lors d'insuffisance cardiaque ou d'O.A.P. Elle doit être surveillée de près pour s'assurer que le rein répond à la charge hydrique. Si la quantité d'urine émise est insuffisante, on a en plus recours au furosémide.

On peut également réduire l'absorption tubulaire en modifiant le pH urinaire. On parle alors de diurèse forcée acide ou alcaline. Les urines acides éliminent les bases faibles (alcaloïdes), les urines alcalines les acides faibles (barbituriques, salicylés). On pourra notamment utiliser cette alcalinisation des urines dans le traitement des intoxications au phénobarbital ou encore à l'aspirine.

La diurèse alcaline s'obtient en utilisant le soluté de bicarbonate de sodium à 0.14 p.mille par voie intraveineuse (2 à 4 ml/kg/24h pour les grands animaux et en fonction de l'équilibre acido-basique pour les petits animaux). La diurèse acide fait appel à l'injection de chlorure d'arginine (I.M ou I.V à raison de 0.1 à 0.2 g/kg (petits animaux)) ou d'acide ascorbique en I.V (40 mg/kg pour toutes les espèces).

Lorsque les reins ne fonctionnent pas suffisamment, on peut avoir recours à la dialyse péritonéale (plusieurs fois 50 ml/kg à 38° laissé dans la cavité péritonéale pendant 30 minutes puis extrait).

III TRAITEMENT SPECIFIQUE

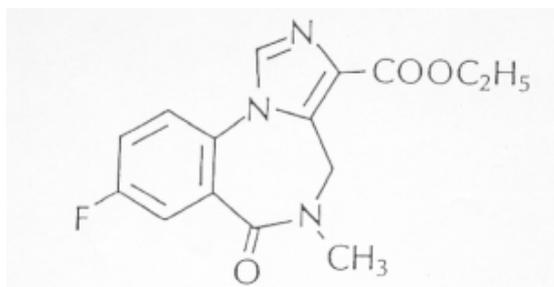
A Les benzodiazépines

Le traitement de l'intoxication par les benzodiazépines fait tout d'abord appel aux mesures générales d'urgence dont on vient de parler (vomitifs, charbon, diurèse forcée). Une assistance cardio-respiratoire pourra s'avérer nécessaire dans les cas graves. Grâce à la demi-vie très faible de celui-ci, le diazépam pourra être utilisé dans les cas de réactions paradoxales (voir symptômes des benzodiazépines). Compte tenu de la faible toxicité des benzodiazépines, ce traitement éliminatoire et symptomatique suffit la plupart du temps. Cependant, dans les cas les plus sévères, il est intéressant de savoir qu'un traitement antidotique efficace existe.

1 Intérêt et mode d'action de l'antidote

Le traitement spécifique de cette intoxication fait appel à l'utilisation d'un antidote : le flumazénil (ANEXATEND). Il s'agit d'une 1,4-imidazobenzodiazépine, possédant une forte spécificité et une activité antagoniste sur les récepteurs centraux des benzodiazépines. Il a été découvert accidentellement, lors de recherches sur les effets tranquillisants des imidazobenzodiazépines qui ont révélé cette forte affinité, sans les propriétés attendues (Weinbroum *et al*, 1991 d'après (122)).

Figure 38 : Formule du flumazénil (ANEXATEND) (122)



Le mécanisme d'action du flumazénil repose sur sa capacité à déplacer la benzodiazépine préalablement fixée sur son récepteur, sans entraîner de modification de l'ionophore de l'ion chlorure. C'est un antagoniste compétitif, rapide et spécifique qui permet une inversion rapide des effets sédatifs, hypnotiques et comateux des benzodiazépines (Votey *et al*, 1991 d'après (10)).

Le flumazénil ne raccourcit pas l'évolution d'une intoxication par les benzodiazépines, il en modifie seulement l'expression clinique. Le sujet reste éveillé, alerte, autonome mais demeure intoxiqué (8).

2 Utilisation en pratique

La prescription du flumazénil nécessite certaines précautions. Son utilisation ne se conçoit que lors d'un coma calme, hypotonique et hyporéflexique (caractérisant les benzodiazépines) et en l'absence de toute complications. Il faut en particulier s'assurer que l'animal n'a ingéré que des benzodiazépines. En effet, lors de poly-intoxication, le flumazénil peut faire apparaître un risque convulsif en supprimant l'effet protecteur anti-convulsivant de ces dernières. Il est donc contre-indiqué lors de prise simultanée d'un toxique convulsivant

Figure 39 : Arbre décisionnel en quatre points autorisant la prescription d'ANEXATEND, lors de la découverte d'un coma présumé toxique chez un homme adulte sain (Baud et Riou, 1991 (d'après 122))

1- Quels sont les agents responsables de la sédation ?		REMARQUES
Benzodiazépines et apparentés probablement, car le coma est calme, hypotonique et hypo-réflexique. RCP indifférents	Antidépresseurs tricycliques soupçonnés devant un coma agité et hypertonique. ROT vifs RCP en extension	
Surveillance cardiaque primordiale		
2- Existe-t-il une détresse vitale ?		
<u>ABSENTE</u>	<u>PRESENTE</u>	
FC habituelle TA > 10 cmHg Pas de cyanose	TA < 9 Fréquence respiratoire < 10/min Cyanose	
Une forme non compliquée d'intoxication aux benzodiazépines ne s'accompagne jamais de détresse vitale		
3- Y-a-t-il des complications non spécifiques		
<u>ABSENTES</u>	<u>PRESENTES</u>	
	Hypothermie < 34°C Pneumopathie d'inhalation hypoxémiante	
Les complications nécessitent un traitement spécifique		
4- Quel est le risque convulsif ?		
<u>ABSENT</u>	<u>PRESENT</u>	
Prescription d'ANEXATE*	Antécédents de convulsions Prise de produits convulsivants Ex : antidépresseurs Pas de prescription d'ANEXATE	
Intoxication mixte la plus fréquente : antidépresseur		

FC : fréquence cardiaque, TA : tension artérielle
ROT : réflexe osseux tendineux, RCP : réflexe cutané plantaire

B Les antidépresseurs

Aucun antidote à une intoxication par les antidépresseurs n'est pour le moment connu. Le traitement va donc être celui des intoxications en général. On peut cependant lui apporter quelques précisions.

Ce traitement est surtout bien décrit dans les intoxications aux tricycliques qui, comme on l'a dit, comportent les cas les plus graves. Certains auteurs ne le recommandent que lorsque plus de 5 mg/kg de tricycliques ont été avalés (30).

En cas d'absence de signes cliniques et d'ingestion récente (15 minutes maximum pour les tricycliques (87), deux heures sinon), un vomissement sera provoqué le plus rapidement possible. Du charbon végétal sera ensuite administré (2 mg/kg).

En cas d'absorption de tricycliques, une surveillance cardiaque doit être réalisée pendant au moins 9 heures (E.C.G) (87). Si l'animal présente des symptômes, on procédera aux mesures d'urgence de réanimation, avec administration de diazépam en cas de convulsions, mise en place d'une voie veineuse et d'une ventilation assistée en cas de coma. Au cas où l'animal présente les signes cliniques suivants : de l'acidose, une hypotension, une tachycardie, une bradycardie ou d'autres anomalies de conduction cardiaque, une perfusion de bicarbonate de sodium doit être mise en place (2 à 3 meq/kg, c'est à dire environ 15 à 20 ml/kg d'une solution à 1.24 %, sur une période de 15 à 30 minutes (87)). Un contrôle de la kaliémie devra être également réalisé. Si l'animal peut supporter une anesthésie, on procédera alors à un lavage gastrique puis à l'administration de charbon végétal activé.

En cas de réapparition des troubles cardiaques (notamment élargissement du QRS), d'acidose ou d'hypotension, une perfusion complétement en bicarbonate sera mise ou remise en place. En effet, des études ont montré que le maintien d'une alcalose avec un pH sanguin supérieur à 7.5, permettait de sauver des chiens expérimentalement intoxiqués avec une dose létale (Callahan *et al*, 1988 d'après (87)). Des signes d'œdème pulmonaire et d'anomalies cardiaques devront être recherchés. L'utilisation du charbon devra être poursuivi (0.25 à 0.5 mg/kg toutes les 3 heures) jusqu'à ce que l'animal soit asymptomatique (87).

Dans les intoxications aux I.M.A.O et plus encore aux I.S.R.S, le traitement éliminatoire (vomissement provoqué, perfusion) suffira la plupart du temps. Comme pour les tricycliques, la kaliémie et l'équilibre acido-basique devront être contrôlés. Dans le cas des I.M.A.O, la température (risque d'hyperthermie), la respiration et la pression sanguine devront plus particulièrement être surveillés. Les taux sanguins d'enzymes hépatiques (transaminases, phosphatases alcalines) pourront restées élevées pendant 4 à 6 semaines sans que des signes cliniques ne soient observés (182).

C Le phénobarbital

Le traitement d'une intoxication au phénobarbital ne comporte pas d'antidote, il est essentiellement symptomatique. Il consiste surtout à une assistance respiratoire, et éventuellement à l'utilisation d'un analeptique respiratoire comme le DOPRAMND. On veillera au réchauffement de l'animal et au maintien de son équilibre hydroélectrolytique. Un vomissement ne sera provoqué que si l'ingestion est récente (2 heures), mais on pourra utiliser du charbon activé. Mises à part les mesures générales précédemment citées, une alcalinisation des urines favorisera l'élimination du phénobarbital en augmentant son ionisation et en réduisant son absorption tubulaire. Chez l'Homme, un pH urinaire supérieur à 7.5 permet d'augmenter de 3 à 4 fois la clairance du phénobarbital (58).

D Les A.I.N.S

Lors d'intoxication aiguë par absorption massive de comprimés d'A.I.N.S, et contrairement au paracétamol, il n'existe pas de traitement antidotal (137). Le traitement sera donc celui des intoxications en général. Le vomissement sera provoqué si l'ingestion est récente, puis on procédera à une administration orale de charbon activé. Il faut noter que certains A.I.N.S forment des concrétions à l'intérieur du tractus gastro-intestinal ; ceux-ci sont à l'origine d'un ralentissement mais aussi d'un prolongement de l'absorption. Un lavage gastrique ou l'administration d'adsorbants peuvent donc être efficaces plusieurs heures après l'ingestion. De plus, du fait de la forte liaison des A.I.N.S aux protéines plasmatiques et de l'existence fréquente d'un cycle entéro-hépatique, des administrations répétées de charbon seront nécessaires (100). Des convulsions étant parfois observées, du diazépam pourra s'avérer utile.

Le traitement éliminatoire après l'absorption du toxique sera plus spécifique des A.I.N.S. En effet, ces derniers étant des acides faibles, une alcalinisation des urines favorisera leur élimination ; on utilisera une perfusion de bicarbonate de soude ou de soluté de Ringer lactate pour réaliser cette diurèse forcée alcaline (95). Cette perfusion sera également intéressante car elle permettra de combattre l'acidose métabolique souvent observée dans les intoxications par l'aspirine.

En général, l'insuffisance rénale aiguë résultant d'une administration d'A.I.N.S est considérée comme réversible. Une fluidothérapie intensive sera réalisée pour la récupération d'une fonction rénale : 120 ml/kg/jour ajoutés aux pertes estimées seront perfusés (178). L'utilisation de dopamine (2.5 µg/kg/minute, à ne pas utiliser dans la même perfusion que le bicarbonate car elle précipite (101)) pourra permettre d'augmenter la perfusion rénale et de réduire l'insuffisance rénale. Une dialyse péritonéale pourra s'avérer nécessaire en cas d'oligurie ou d'anurie. L'hypoprothrombinémie pourra être corrigée par l'administration de vitamine K1 (100).

Lors de troubles digestifs, liés à l'effet ulcérigène des A.I.N.S, l'animal sera mis à la diète complète pendant 12 heures avec réintroduction progressive de l'eau sur 12 à 24 heures. Des pansements gastriques (PHOSPHALUGELND...) et des anti-émétiques (PRIMPERANND...) lui seront administrés. Si les vomissements sont importants, les perturbations hydro-électrolytiques engendrées devront être corrigées. De plus, en cas de suspicion d'ulcère (vomissements sanguinolents et baisse de l'état général), un anti-acide (anti-H2) comme la cimétidine (TAGAMETND) 5 mg/kg 3 fois par jour, devra être utilisé (95).

E Le paracétamol

1 Historique de la découverte d'un traitement spécifique et intérêt

L'hépatotoxicité est, comme on l'a dit, le signe majeur de l'intoxication par le paracétamol chez l'Homme. Plusieurs molécules ont donc été testées chez l'Animal dans le but de réduire cette hépatotoxicité.

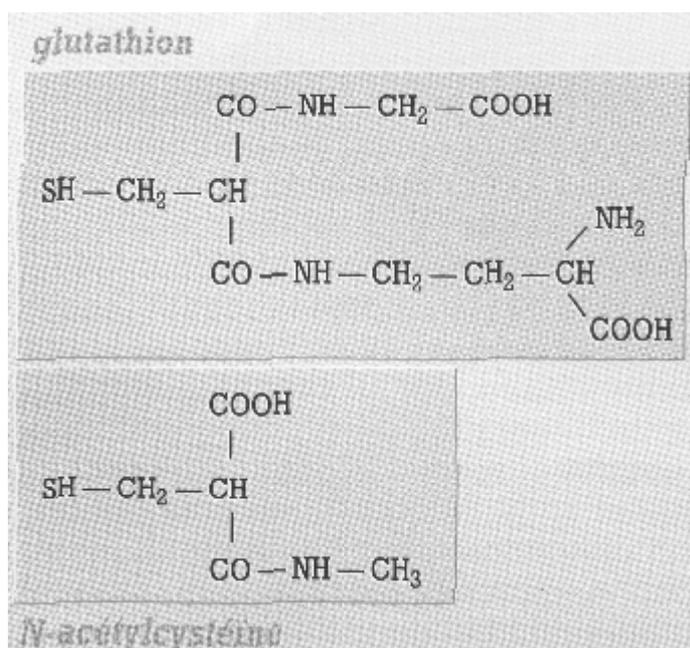
On a tout d'abord cherché à réduire le manque de glutathion. L'administration d'une forte dose de glutathion réduit ne permettait d'obtenir qu'une très faible hausse du stock cellulaire. En effet, celui-ci étant fabriqué *in situ*, il ne traverse pas la membrane cytoplasmique de la cellule. On a donc pensé à utiliser des composés sulfhydrylés, comme la cystéamine, la méthionine ou la N-acétylcystéine.

En 1974, Mitchell *et al* chez la Souris (d'après (138)) puis Prescott *et al* chez l'Homme (d'après (41)), obtinrent de bons résultats en administrant de la cystéamine lors d'intoxication par le paracétamol ; pourtant, la toxicité digestive et neurologique de celle-ci en fit abandonner l'emploi.

En 1976, la méthionine fut utilisée avec succès en diminuant l'hépatotoxicité du paracétamol chez le Rat mais certaines études montrèrent qu'elle pouvait, selon l'état du foie du patient, aggraver ou précipiter un état d'encéphalose hépatique, elle fut donc provisoirement abandonnée (138).

C'est la N-acétylcystéine (N.A.C), proposée par Prescott et Matthew dès 1974 (d'après (41)) qui obtint les meilleurs résultats (figure 40) ; en 1976, les essais de Piperno (d'après (41)) chez la Souris montraient déjà son efficacité et en 1980, St Omer *et al* (149) remportèrent leur premier succès chez le Chat.

Figure 40 : Comparaison des structures du glutathion et de la N-acétylcystéine (135)



Différentes études expérimentales ont montré par la suite l'efficacité mais aussi la sécurité d'emploi de la N.A.C, aucun effet toxique n'ayant été rapporté (41, 67). Dans les conditions cliniques, les conclusions ont été les mêmes et les centres anti-poison décrivent souvent une amélioration de l'état de l'animal intoxiqué moins d'une heure après l'administration de la N.A.C (41). Elle s'est révélée être le traitement de choix de l'intoxication par le paracétamol chez l'Homme et chez de nombreuses espèces animales (67, 138, 149).

Le mécanisme de protection apportée par cette molécule reste pourtant imparfaitement élucidée et donne lieu à discussion. La N-acétylcystéine est hydrolysée au niveau du rein (46) en L-cystéine, elle-même transformée en glutathion ; elle agit donc comme précurseur du glutathion intracellulaire et augmente la quantité de celui-ci pour neutraliser le N.A.P.Q.I, toxique. De plus, comme le glutathion, elle a la capacité de former un conjugué avec le N.A.P.Q.I et est donc également un moyen direct de détoxifier le paracétamol tout en économisant le glutathion (22) ; cette conjugaison se fait cependant beaucoup plus lentement que la voie enzymatique du paracétamol avec le glutathion, activée par la glutathion Stransférase (138). Enfin, il a été montré chez le Rat que la L-cystéine peut aussi être oxydée dans le foie en sulfate (64), ce qui favorise alors la sulfoconjugaison (41, 137). Ses effets sont de toute façon très intéressants puisque grâce à la N.A.C on observe une diminution de la demi-vie du paracétamol (64) ainsi qu'une augmentation de l'excrétion urinaire de sulfoconjugué (Savides, 1985 d'après (46)), les signes cliniques sont moins sévères et durent moins longtemps avec une méthémoglobinémie beaucoup moins intense (67, 149). La N.A.C permet donc de réduire l'atteinte cellulaire par la diminution de la quantité de N.A.P.Q.I liée aux protéines hépatiques, et surtout de favoriser la détoxification (par le glutathion et la sulfoconjugaison).

On a également cherché à lutter contre l'intoxication par le paracétamol en utilisant des inhibiteurs du système oxydatif à cytochrome P-450, responsable de la formation du N.A.P.Q.I. La cimétidine (33) par exemple empêche la liaison covalente entre le paracétamol et les microsomes hépatiques de rat *in vitro* et elle semble inhiber la glucuroconjugaison du paracétamol chez des hépatocytes de rat cultivés (107) ; elle s'est montrée aussi efficace que la N.A.C pour la protection hépatique induit par le paracétamol chez le Rat (Mitchell *et al*, 1981 d'après (84)). Cependant, ces inhibiteurs qui perturbent en outre les processus majeurs de détoxification du paracétamol risquent de conduire à un résultat final défavorable et l'emploi de la cimétidine comme antidote chez l'Homme a été discuté pour cette raison (107).

Comme on suspecte le manque de sulfate inorganique d'être à l'origine de la limitation de la sulfoconjugaison, on a aussi pensé à utiliser le sulfate dans le traitement de l'intoxication par le paracétamol. En effet, celui-ci semble prévenir la baisse de glutathion dans les globules rouges et diminuer la méthémoglobinémie ; administré par voie intraveineuse, il serait aussi efficace que la N.A.C dans la diminution de la sévérité et la durée des signes cliniques (178).

D'autres molécules ont été également testées dans le but de réduire la méthémoglobinémie, très importante dans certaines espèces (Chat, Porc). L'acide ascorbique a bien cet effet même s'il agit assez lentement (57). Il serait capable sous certaines conditions de retransformer le N.A.P.Q.I en paracétamol libre et chez le Chat notamment, ceci aiderait à faire disparaître le toxique jusqu'à ce qu'assez de glutathion soit régénéré pour pouvoir l'éliminer par mercaptoconjugaion (104). De plus, des études chez la Souris ont montré que l'acide ascorbique pouvait diminuer la mortalité en inhibant la liaison covalente du paracétamol aux microsomes hépatiques (137). Le bleu de méthylène peut également être utilisé dans le même but ; il faut cependant signaler qu'il peut être responsable de formation de corps de Heinz et d'hémolyse intravasculaire chez le Chat (57) et qu'il serait surtout contre-indiqué chez les chats mâles (Rumbeiha, 1995 d'après (178)).

2 Mise en place du traitement spécifique de l'intoxication au paracétamol

En pratique, le traitement à mettre en place le plus précocément possible dans une intoxication aiguë par le paracétamol (en plus des mesures non spécifiques précédemment citées) est le suivant :

- N-acétylcystéine par voie orale ou par voie intra-veineuse à la dose initiale de 140 mg/kg suivie de 70 mg/kg toutes les six heures pendant 36 heures (soit 8 administrations au total) (41). La voie veineuse est utilisée en cas d'urgence ou de vomissements mais il faut noter que la seule présentation utilisable est alors le FLUIMUCILND en flacon de 5 g pour 25 ml qui est réservée à l'usage hospitalier. De nombreuses présentations existent par contre pour une utilisation per os (MUCOMYSTND en poudre pour suspension buvable à 200mg ou 100mg/5ml par exemple) (177).
- Acide ascorbique par voie orale ou parentérale à la dose de 30 mg/kg toutes les six heures pendant sept traitements (VITAMINE C AGUETTANTND, LAROSCORBINEND...) pour réduire la méthémoglobinémie (41).

Des auteurs ont soulevé le problème du délai d'administration de ce traitement par rapport à l'ingestion du paracétamol. Pour certains, 15-16 heures après l'ingestion, le traitement se révélera inefficace (137). En 1978, Rumack et Peterson (d'après (84)), décrivent une baisse de l'efficacité du traitement dès la quatorzième heure après l'ingestion. D'autres auteurs décrivent cependant une efficacité de la N.A.C et de l'acide ascorbique plus de 20 heures après l'intoxication. Il semblerait que le métabolisme du paracétamol chez le chat soit tellement lent que des résultats sont obtenus même si le traitement est administré plus de 24 heures après l'ingestion ; c'est pourquoi la N.A.C est recommandée chez le chat quelque soit le délai d'apparition des signes cliniques. Il est cependant ~~recommandé~~ ~~de doubler~~ la dose initiale en cas d'intoxication sévère ou d'intervention tardive (St Omet et Valleroy, 1981 d'après (99)).

Compte tenu de l'urgence de l'intoxication par le paracétamol (en particulier chez le chat en pratique vétérinaire courante) et de la di

F Les hormones

1 Hormones sexuelles

Dans le cas des intoxications aux hormones sexuelles, les animaux à traiter sont ceux atteints d'anémie aplasique, suite à l'administration d'oestrogènes. Les objectifs du traitement sont alors les suivants :

- Tout d'abord de maintenir la vie par des mesures générales d'urgence, notamment d'effectuer des transfusions sanguines, pouvant être associées à une antibiothérapie en cas de leucopénie.
- Puis de stopper l'administration d'oestrogènes en cas de traitement hormonal,
- Enfin de stimuler la moelle osseuse par l'utilisation d'androgènes et de lithium.

Les androgènes augmentent la production d'érythropoïétine plasmatique et le nombre de cellules qui y sont sensibles. Ils facilitent également le transport d'oxygène aux tissus en stimulant la production de 2,3-diphosphoglycérate dans l'érythrocyte, ce qui diminue l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine. Les androgènes ne stimulent pas uniquement l'érythropoïèse mais ils ont également un effet sur la granulopoïèse. En France, on utilise la nandrolone (LAURABOLINND) à la posologie de 1 mg/kg sans dépasser 20 mg par animal.

Le lithium stimule également la différenciation des cellules souches. Il peut être utilisé à la posologie de 12 mg/kg de citrate de lithium ou de 150 à 300 mg de carbonate de lithium deux fois par jour par voie orale.

2 Hormones thyroïdiennes (148)

Le traitement du surdosage en hormones thyroïdiennes est général et symptomatique ; il n'existe pas d'antidote à une telle intoxication. On recherchera tout d'abord l'élimination du toxique par l'utilisation de vomitifs et de charbon activé. Etant donné la faible quantité de L-thyroxine subissant un cycle entéro-hépatique chez le chien, l'administration répétée de charbon activé est discutable (75, 148).

Les pathologies pré-existantes devront être évaluées afin d'évaluer l'ampleur du risque pour le patient. On surveillera plus particulièrement la fonction cardiaque en réalisant des électrocardiogrammes. En cas de vomissements ou de diarrhée, une fluidothérapie sera mise en place avec précaution en raison de l'hypertension possible.

Les molécules suivantes pourront être nécessaires :

- du diazépam (VALIUMND) à la dose de 0.5 à 1 mg/kg I.V, en cas d'hyperactivité, de tremblements ou de convulsions,
- un bêta-bloquant comme du propranolol, à la posologie de 0.02 à 0.06 mg/kg en I.V lente, en cas de tachycardie,
- de la lidocaïne, à la dose de 2 à 4 mg/kg en I.V lente, en cas d'arythmies ventriculaires.

Le traitement devra être poursuivi jusqu'à la disparition des symptômes et le retour à la normal des taux sériques en hormones thyroïdiennes.

G Le lopéramide

Dans les races autres que le colley, un traitement est nécessaire dès qu'une dose supérieure à 0.4 mg/kg de lopéramide a été ingérée (27). Chez les colleys et les races apparentées, l'usage de cette molécule doit être évité et un traitement est conseillé dès 0,07 mg/kg.

Le traitement est essentiellement symptomatique. Compte tenu du fait que le lopéramide subit un cycle entéro-hépatique et qu'il est principalement éliminé dans les fèces, on va chercher à éliminer la molécule par l'utilisation répétée de charbon activé. Il pourra également s'avérer nécessaire d'oxygéner et de perfuser l'animal (82). Afin de réduire la bradycardie, une injection de glycopyrrolate (ROBINULND) pourra être réalisée (77).

Dans les cas les plus sévères, il existe un antidote spécifique des effets morphomimétiques du lopéramide : la naloxone (NARCANND). Cette molécule est rapidement métabolisée par le foie et sa durée d'action est donc courte, de l'ordre de 45 minutes à 1 heure (Plumb, 1995 d'après (82)). Elle est très liposoluble et traverse donc la barrière hémato-méningée. En cas d'intoxication au lopéramide, notamment en cas de troubles nerveux et/ou cardio-respiratoires, la naloxone peut être administrée à la posologie de 0.01 à 0.04 mg/kg en intra-veineuse ; il est alors souvent nécessaire de répéter l'injection toutes les deux heures à cause de la courte durée d'action de la molécule (82). Pour obtenir un effet plus durable, une perfusion de glucose 5 % contenant 1.2 mg de naloxone pour 500 ml pourra être administrée à la vitesse de 6 ml/kg/h (soit 0.015 mg/kg/h).

L'utilisation de cet antidote est également un moyen thérapeutique de diagnostiquer l'intoxication au lopéramide. Le NARCANND est disponible en ampoules de 1 ml dosées à 0.4 mg (77).

CONCLUSION

L'étude épidémiologique de ces intoxications a mis en évidence la prédominance actuelle de certaines familles médicamenteuses et parmi celles-ci de certains composés. On a pu s'apercevoir qu'il s'agissait, de façon logique, des médicaments les plus détenus par les familles. On trouve ainsi des benzodiazépines, avec en particulier le bromazépam, des antidépresseurs (Tricycliques, I.S.R.S, I.M.A.O), le phénobarbital, des antalgiques antipyrétiques comme les A.I.N.S et le paracétamol, des composés hormonaux (contraceptifs et T.H.S essentiellement et hormones thyroïdiennes) et dans une moindre mesure le lopéramide. Tous les autres médicaments à usage humain sont cependant susceptibles d'être concernés. Quelques uns sont d'ailleurs répertoriés dans les cas du C.A.P.A.A ou par les vétérinaires (cf annexes 2 et 4). On peut s'attendre à voir évoluer cette liste en même temps que la gamme thérapeutique à disposition des praticiens. La plupart du temps, l'espèce canine est la plus touchée, généralement suite à des ingestions accidentelles. A contrario, l'intoxication par le paracétamol concerne essentiellement le Chat, en raison de sa grande sensibilité à cette molécule ; elle fait le plus souvent suite à une auto-médication de la part du propriétaire.

Cet exposé a également permis de montrer que les effets d'une molécule sont parfois différents chez l'Homme et chez les animaux domestiques. La pharmacocinétique peut varier d'une espèce à l'autre et même quelquefois à l'intérieur d'une même espèce, entre des individus de race ou d'âge différents. Ainsi, un composé peut s'avérer très toxique pour certaines espèces et ne doit donc pas être utilisé chez celles-ci. Le paracétamol en est l'exemple type chez le chat.

Les doses toxiques des composés les plus fréquemment incriminés ainsi que la symptomatologie principale des intoxications correspondantes ont donc été étudiées chez nos animaux familiers. Les A.I.N.S et le paracétamol sont responsables du plus grand nombre d'intoxications cliniques. Viennent ensuite les antidépresseurs, les benzodiazépines, le phénobarbital et le lopéramide. Enfin, on trouve les composés hormonaux qui, s'ils sont très souvent ingérés par les animaux, ne provoquent que très rarement de symptômes.

Le pronostic de ces intoxications est variable selon le principe actif concerné, la sensibilité individuelle de l'animal (espèce, race, âge, pathologies intercurrentes) et la dose ingérée. Les A.I.N.S peuvent, dans certains cas, entraîner des suites mortelles ; les intoxications par le paracétamol chez le Chat ou par le lopéramide chez le colley et les races apparentées sont souvent, même à faible dose, de mauvais pronostic. Face à ces intoxications, un traitement général doit être mis en place très rapidement. Celui-ci doit viser en premier lieu à maintenir les fonctions vitales, puis à combattre le toxique et ses effets tout en favorisant son élimination. Dans certaines intoxications (paracétamol, intoxications sévères par les benzodiazépines ou le lopéramide), un traitement antidotal spécifique pourra être instauré pour sauver l'animal.

Les vétérinaires connaissent aujourd'hui les risques et les réglementations de l'utilisation des spécialités humaines chez l'Animal et seules les spécificités raciales restent encore peu connues. Les accidents suite à des prescriptions sont donc de plus en plus rares. Cette étude nous a montré que le propriétaire était bien souvent responsable de la survenue de ces intoxications, que ce soit indirectement en laissant des médicaments à la portée de l'animal dans l'ingestion accidentelle, ou directement en pratiquant l'automédication. Pour limiter ce type d'intoxication, le rôle du vétérinaire est donc de ne prescrire de médicament humain qu'en connaissance de cause mais surtout de bien informer les propriétaires des risques encourus par leur animal en cas d'administration d'un médicament destiné à l'Homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS S.S, BOUGH R.G., CLIFFE E.E., LESSEL B. et MILLS R.F.N. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1969, **15**, 310-330.
2. ALLAIN P. Estrogènes, progestatifs et contraceptifs. In : *Pharmacologie : les médicaments*, 2^{ème} édition, Ed. CdM, 1999, 186-196.
3. ALLAVENA E. Etude d'une forme originale d'administration percutané d'un nouveau sel de diclofénac dans la gonarthrose. Thèse Doct. Pharm., Aix-Marseille, 1994.
4. ALVAREZ E. et KOLF-CLAUW M. Intoxication aux benzodiazépines : traitement par un antagoniste. *Sem. Vét.*, 1992, **645**, 22.
5. ARTWOHL J., HENNE-BRUNS D., CARTER E. et CERA L. Acetaminophen toxicosis : a potential model for acute liver failure in swine. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1988, **30**(4), 324-328.
6. AUSTEN K.F. The role of arachidonic acid metabolites. *Drugs*, 1987, **33**(1), 10-17.
7. BEDJAOUI A., DEMOTES-MAINARD F., RAYNAL F., VINÇON G., GALLEY P. et ALBIN H. Influence de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique du paracétamol. *Thérapie*, 1984, **39**, 353-359.
8. BEDRY R., PILLET O. et FAVAREL-GARRIGUES J.C. Intoxications aiguës graves par barbituriques, tranquillisants, tricycliques : diagnostic, traitement. *Rev. Prat.*, 1994, **44**, 1817-1823.
9. BENNETT D., CARMICHAEL S., MAC KELLAR Q.A. et NASH A.S. Flurbiprofen warning. *Vet. Rec.*, 1987, **120**(16), 399.
10. BERTINI S., BURONFOSSE F., PINEAU X., BERNY P. et LORGUE G. Benzodiazepine poisoning in companion animals. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1995, **37**(6), 559-562.
11. BISMUTH C., BAUD F., CONSO F., FREJAVILLE J.P. et GARNIER R. *Toxicologie clinique*. 4^e édition, Méd. Sciences, Ed. Flammarion, 1987.
12. BOECKH A. Phenobarbital. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 1999, **21**(10), 987-988.
13. BOOTH N.H. Non narcotic analgesics. In : *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 6e édition, Ed. Mac Donald L.E., State University Press, Ames (Iowa), 1988, section 4, chapitre 16.
14. BOOTHE D.M. Controlling inflammation with NSAID drugs. *Vet. Med.*, 1989, **84**, 875-883.

15. BOURIN M. *Les benzodiazépines : de la pharmacocinétique à la pharmacodépendance*. Collection "les grands médicaments", 2^e édition, Ed. Ellipses, 1989.
16. BOURIN M. et LECALIER A. *Place des benzodiazépines parmi les psychotropes : bases pharmacochimiques de la prescription des benzodiazépines*. Collection "les grands médicaments", Ed. Ellipses, 1981, 13-22.
17. BOUSSARIE D. La stérilisation des rongeurs et des lagomorphes de compagnie. *Point Vét.*, 2002, **223**, 34-36.
18. BOUSSARIE D. Utilisation des médicaments chez les rongeurs et les lagomorphes de compagnie. *Point Vét.*, 1999, **30** (numéro spécial "Nouveaux animaux de compagnie"), 91-95.
19. BOUSSARIE D. et FIRMIN Y. Dominantes pathologiques : le furet. *Point Vét.*, 1999, **30** (numéro spécial "Nouveaux animaux de compagnie"), 61-66.
20. BOXENBAUM H. Comparative pharmacokinetics of benzodiazepines in dog and man. *J. Pharmacokin. Biopharmaco.*, 1982, **10**(4), 411-426.
21. BROGDEN R.N. NSAID analgesics other than salicylates. *Drugs*, 1986, **32**(4), 27-45.
22. BUCKPITT A.R., ROLLINS D.E. et MITCHELL J.R. Varying effects of sulfhydryl nucleophiles on acetaminophen oxidation and sulfhydryl adduct formation. *Biochem. Pharmacol.*, 1979, **28**, 2941-2946.
23. BURONFOSSE F., BURONFOSSE T. et BERNY P. Breed variability to loperamide susceptibility in dogs. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1998, **40**(3), 170.
24. CAMPBELL A. et CHAPMAN M. Benzodiazepines. *In : Handbook of poisoning in dogs and cats*. Ed. Blackwell science, 2000, 47-51.
25. CAMPBELL A. et CHAPMAN M. Diclofenac sodium. *In : Handbook of poisoning in dogs and cats*. Ed. Blackwell science, 2000, 119-125.
26. CAMPBELL A. et CHAPMAN M. Ibuprofen. *In : Handbook of poisoning in dogs and cats*. Ed. Blackwell science, 2000, 149-155.
27. CAMPBELL A. et CHAPMAN M. Loperamide. *In : Handbook of poisoning in dogs and cats*. Ed. Blackwell science, 2000, 177-180.
28. CAMPBELL A. et CHAPMAN M. Selective serotonin re-uptake inhibitor antidepressants. *In : Handbook of poisoning in dogs and cats*. Ed. Blackwell science, 2000, 242-243.
29. CAMPBELL A. et CHAPMAN M. Sex hormones. *In : Handbook of poisoning in dogs and cats*. Ed. Blackwell science, 2000, 245-246.
30. CAMPBELL A. et CHAPMAN M. Tricyclic antidepressants. *In : Handbook of poisoning in dogs and cats*. Ed. Blackwell science, 2000, 250-253.

31. CATHERS T.E., ISAZA R. et OEHME F. Acute ibuprofen toxicosis in a ferret. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 2000, **216**(9), 1426-1428.
32. CAUZINILLE L. Modalités d'utilisation du phénobarbital dans le traitement de l'épilepsie essentielle du chien. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1997, **32**, 497-501.
33. CHABRE B. Méthémoglobine, corps de Heinz et paracétamol chez un chat. *Act. Vét.*, 1991, **1171**, 19-22.
34. CHATAIN R. *Marketing pharmaceutique. Vol. I.* Ed. Technique et documentation Lavoisier, 1986.
35. CLISSOLD S.P. Aspirin and related derivatives of salicylic acid. *Drugs*, 1986, **32**(4), 8-26.
36. COCHRANE S.M., BLACK W.D., PARENT J.M., ALLEN D.G. et LUMSDEN J.H. Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following intravenous and oral administration. *Can. J. Vet. Res.*, 1990, **54**, 132-138.
37. COCHRANE S.M., BLACK W.D., PARENT J.M., ALLEN D.G. et LUMSDEN J.H. Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following multiple oral administration. *Can. J. Vet. Res.*, 1990, **54**, 309-312.
38. CONLON P. Non steroidal drugs used in the treatment of inflammation. *Vet. Clin. of North Am.*, 1988, **18**(6), 1115-1131.
39. COURT M. et GREENBLATT D. Molecular basis for deficient acetaminophen glucuronidation in cats. *Bioch. Pharmacol.*, 1997, **53**, 1041-1047.
40. CRESPEAU F. *Pathologie inflammatoire.* Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique d'Histologie et Anatomie-pathologique, 1992.
41. CULLISON R.F. Acetaminophen toxicosis in small animals : clinical signs, mode of action and treatment. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 1984, **6**(4), 315-321.
42. CUMMINGS A.J., KING M.L. et MARTIN B.K. A kinetic study of drug elimination : the excretion of paracetamol and its metabolites in man. *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 1967, **29**, 150-157.
43. DANIEL V., LEBORGNE C. et CASTOT A. Antidépresseurs. In : BISMUTH C., BAUD F., CONSO F., FREJAVILLE J.P. et GARNIER R. *Toxicologie clinique.* 4^e édition, Méd. Sciences, Ed. Flammarion, 1987, 182-205.
44. DAVIES E.F. et AVERY G.S. Ibuprofen : a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic disorders. *Drugs*, 1971, **2**, 416-446.
45. DAVIS L.E. Clinical pharmacology of salicylates. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1980, **176**, 65-66.

46. DAVIS L.E. Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1986, **188**(7), 742-746.
47. DAVIS L.E. et WESTFALL B.A. Species differences in biotransformation and excretion of salicylate. *Am. J. Vet. Res.*, 1972, **33**(6), 1253-1262.
48. DAVIS M.R. Paracetamol poisoning in a cat. *Vet. Rec.*, 1985, **116**(8), 223.
49. DAYRELL-HART B., STEINBERG S.A., VAN WINKLE T.J. et FARNBACH G.C. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs : 18 cases (1985-1989). *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1991, **199**(8), 1060-1066.
50. DE COCK I., DE SCHEPPER J. et MERCHIER D. Severe oestrogen intoxication with complete recovery in a dog : a case report. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr*, 1989, **58**, 127-129.
51. DICTIONNAIRE des MEDICAMENTS VETERINAIRES. 11^e édition, Ed. Point Vétérinaire, 2001.
52. DORVAULT F. *L'officine*. 21^e édition, Ed. Vigot, 305-307, 451, 919.
53. DUCOTE J.M., COATES J.R., DEWEY C.W. et KENNIS R.A. Case report : suspected hypersensitivity to phenobarbital in a cat. *J. Fel. Med. Surg.*, 1999, **1**, 123-126.
54. ELMERICH L. *Sérotonine et dépression : exemple de la paroxétine ou DéroxatND*. Thèse Doct. Pharm., Aix-Marseille, 1996.
55. FANUEL-BARRET D. et VIVIER J.C. Traitement de l'épilepsie essentielle chez le chien : apports du dosage de la gardénalémie. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1993, **28**, 559-570.
56. FERGUSON D.C. Thyroid hormone replacement therapy. *In : Current veterinary therapy IX*, Philadelphia, Ed. Kirk R.W., Saunders W.B. Co., 1986, 1018-1025.
57. FINCO D.R., DUNCAN J.R., SCHALL W.D. et PRASSE K.W. Acetaminophen toxicosis in the cat. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1975, **166**(5), 469-472.
58. FLESCHE F., TOURNOUD C. et JAEGER A. Intoxications aiguës par barbituriques, tranquillisants, tricycliques, paracétamol, salicylés. *Rev. Prat.*, 1998, **48**, 1257-1261.
59. FREJAVILLE J.P. et BOURDON R. Benzodiazépines. *In : Toxicologie clinique et analytique*. 2^e édition, Ed. Flammarion, 1975, 117-125.
60. FREJAVILLE J.P. et BOURDON R. Antidépresseurs. *In : Toxicologie clinique et analytique*. 2^e édition, Ed. Flammarion, 1975, 320-329.
61. FREY H.H. Anticonvulsant drugs used in the treatment of epilepsy. *Problems in Veterinary Medicine*, 1989, **1**(4), 558-574.
62. GAGNON A.C., CHAURAND J.P. et LARUE J.F. *Comportement du chat et ses troubles*. 2^e édition, Ed. Point Vétérinaire, 1995.

63. GALBRAITH E.A. et MAC KELLAR Q.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam in dogs. *Vet. Rec.*, 1991, **128**, 561-565.
64. GALINSKY R.E. et LEVY G. Dose and time dependent elimination of acetaminophen in rats : pharmacokinetic implications of cosubstrate depletion. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1981, **219**, 14-20.
65. GAMBINI D. *Des effets indésirables de la fluoxétine. Expérience du centre régional de pharmacovigilance de Marseille.* Thèse Doct. Méd., Aix-Marseille, 1993.
66. GARNIER R. Intoxications aiguës par le paracétamol et l'aspirine. *Rev. Prat.*, 1997, **47**, 736-741.
67. GAUNT S., BAKER D.C. et GREEN R.A. Clinicopathologic evaluation of N-acetylcysteine therapy in acetaminophen toxicosis in the cat. *Am. J. Vet. Res.*, 1981, **42**(11), 1982-1984.
68. GAZZARD B.G., HUGHES R.D., MELLON P.J., PORTMANN B. et WILLIAMS R. A dog model of fulminant hepatic failure produced by paracetamol administration. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1975, **56**, 408-411.
69. GODSHALK C.P., ROUSH J.K., FIGLAND R.B., SIKKEMA D. et VORHIES M.W. Gastric perforation associated with administration of ibuprofen in a dog. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1992, **201**(11), 1734-1736.
70. GOGNY M. et BIDON J.C. Les effets indésirables des AINS chez les carnivores. *Point Vét.*, 1997, **28**, 171-179.
71. GOODMAN L.S. et GILMAN A. Hypnotics and sedatives. In : *The pharmacological basis of therapeutics*, Ed. Macmillan, 1985, 339-349, 437-441.
72. GOODMAN L.S. et GILMAN A. Autacoïdes : les médicaments de l'inflammation. In : *The pharmacological basis of therapeutics*, Ed. Macmillan, 1985, 630-663.
73. GUTTIERES J. *La pharmacie familiale : ses intérêts, ses dangers.* Thèse Doct. Méd., Aix-Marseille, 1992.
74. HANDAGAMA P. Salicylate toxicity. In : *Current veterinary therapy IX*, Philadelphia, Ed. Kirk R.W., Saunders W.B. Co., 1986, 524-527.
75. HANSEN S.R., TIMMONS S.P. et DORMAN D.C. Acute overdose of levothyroxine in a dog. *J. Am. Med. Vet. Ass.*, 1992, **200**(10), 1512-1517.
76. HARRY P. Intoxications aiguës par les nouveaux psychotropes. *Rev. Prat.*, 1997, **47**, 731-735.
77. HERNANDEZ J. et BLOT S. Intoxication au loperamide chez un colley. *Point Vét.*, 2001, **220**, 58-60.

78. HEWSON C.J., CONLON P.D., LUESCHER U.A. et BALL R.O. The pharmacokinetics of clomipramine and desmethyleclomipramine in dogs : parameter estimates following a single oral dose and 28 consecutive daily oral doses of clomipramine. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1998, **21**, 214-222.
79. HIGGINS A.J. et LEES P. Clinical pharmacology and therapeutics uses of NSAID drugs in the horse. *Eq. Vet. J.*, 1985, **17**(2), 83-96.
80. HJELLE J.J. et KLAASSEN C.D. Glucuronidation and biliary excretion of acetaminophen in rats. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1984, **228**, 407-413.
81. HORWITZ D. Adverse reactions to diazepam. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1994, **205**(7), 966.
82. HUGNET C., CADORET J.L., BURONFOSSE F., PINEAU X., MATHET T. et BERNY P.J. Loperamide poisoning in the dog. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1996, **38**(1), 31-33.
83. HUGUES D., MOREAU R.E., OVERALL K.L. et VAN WINKLE T.J. Acute hepatic necrosis and liver failure associated with benzodiazepine therapy in six cats, 1986-1995. *J. Vet. Emergency and Critical Care*, **6**(1), 13-20.
84. ILKIN J.E. et RATCLIFFE R.C. Paracetamol toxicity in a cat. *Aus. Vet. J.*, 1987, **64**(8), 245-247.
85. JAUSSAUD P. et COURTOT D. Caractères analytiques, pharmacocinétiques et métaboliques du piroxicam : application au contrôle anti-dopage chez le cheval. *Rev. Méd. Vét.*, 1988, **139**(10), 935-940.
86. JOGUET A. *Intoxications des carnivores domestiques par les AINS à usage humain*. Thèse Doct. Vét., Lyon, 2000, n°65.
87. JOHNSON L.R. Tricyclic antidepressant toxicosis. *Vet. Clin. North. Am.*, 1990, **20**(2), 393-403.
88. JOHNSON S.E. Loperamide : a novel antidiarrheal drug. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 1989, **11**(11), 1373-1375.
89. JOLLOW D.J., MITCHELL J.R., POTTER W.Z., DAVIS D.C., GILLETTE J.R. et BRODIE B.B. Acetaminophen-induced hepatic necrosis - 2 : role of covalent binding in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1973, **187**, 195-202.
90. JOLLOW D.J., THORGEIRSSON S.S., POTTER W.Z., HASHIMOTO M. et MITCHELL J.R. Acetaminophen induced hepatic necrosis. *Pharmacol.*, 1974, **12**, 251-271.
91. JONES R.D., BAYNES R.E. et NIMITZ C.T. NSAID toxicosis in dogs and cats : 240 cases (1989-1990). *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1992, **201**(3), 475-477.
92. JONVILLE-BERA A.P. et AUTRET E. Intoxications aiguës graves par paracétamol et salicylés. *Rev. Prat.*, 1994, **44**, 1797-1801.

93. JOSEPH-ENRIQUEZ B. et PROUST S. Recherches effectuées en vue de l'utilisation des AINS chez le chat. *Rec. Méd. Vét.*, 1992, **168**(8/9), 661-668.
94. JUDSON D.G. Paracetamol poisoning in cats. *Vet. Rec.*, 1985, **116**(13), 355.
95. KECK G. Toxicité et effets indésirables des AINS : étude des cas rapportés au CNITV. *Rec. Méd. Vét.*, 1992, **168**(8/9), 615-620.
96. KING J.N., MAURER M.P., ALTMANN B.O. et STREHLAU G.A. Pharmacokinetics of clomipramine in dogs following single-dose and repeated-dose oral administration. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 80-85.
97. KING J.N., MAURER M.P., HOTZ R.P. et FISCH R.D. Pharmacokinetics of clomipramine in dogs following single-dose intravenous and oral administration. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 74-79.
98. KNOX D.A., RAVIS W.R., PEDERSOLI W.M., SPANO J.S., NOSTRANDT A.C., KRISTA L.M. et SCHUMACHER J. Pharmacokinetics of phenobarbital in horses after single and repeated oral administration of the drug. *Am. J. Vet. Res.*, 1992, **53**(5), 706-710.
99. KOLF-CLAUW M. et KECK G. Intoxication par le paracétamol chez les carnivores. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1992, **27**(4), 569-577.
100. KORE A.M. Toxicology of NSAID drugs. *Vet. Clin. of North Am.*, 1990, **20**(2), 419-430.
101. KORE A.M. Over-the-counter analgesic drug toxicoses in small animals. *Vet. Med.*, 1997, 158-165.
102. KUMAR A., MISRA M. et JOSHI B.P. Diclofenac sodium induced gastric reflux disorder in a dog. *Ind. Vet. J.*, 1996, **73**, 561-562.
103. KYAVU N. et ANSAY M. Posologie et toxicité de l'aspirine chez les animaux domestiques. *Ann. Méd. Vét.*, 1982, **126**, 493-497.
104. LAKE B.G., HARRIS R.A., PHILLIPS J.C. et GANGOLLI S.D. Studies on the effects of L-ascorbic acid on acetaminophen-induced hepatotoxicity - 1 : inhibition of the covalent binding of acetaminophen metabolites to hepatic microsomes in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1981, **60**, 229-240.
105. LARSON E.J. Toxicity of low doses of aspirin in the cat. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1963, **143**(8), 837-840.
106. LAUTERBURG B.H. et MITCHELL J.R. Toxic dosis of acetaminophen suppress hepatic glutathione synthesis in rats. *Hepatology*, 1982, **2**(1), 8-12.
107. LECHAT P. et KISCH R. Le paracétamol : actualisation des connaissances en 1989. *Thérapie*, 1989, **44**, 337-354.
108. LECHAT P., LAGIER G. et BOITEAU J. Le paracétamol. *Thérapie*, 1978, **33**(5), 551-585.

109. LEES P. et KECK G. Effets indésirables des AINS. *Point Vét.*, 1992, **23**(141), 19-27.
110. LEES P., MAY S.A. et MAC KELLAR Q.A. Pharmacology and therapeutics of NSAID drugs in dog and cat. *J. Small Anim. Pract.*, 1991, **32**, 183-193.
111. LEKEUX P. Pharmacodynamie. In : *Le grand livre des AINS*, Schering Plough Santé Animale, Ed. Delannoy I., Segré, 29-37.
112. LEV R., SIEGEL H.I. et JERZY GLASS G.B. Effects of salicylates on the canine stomach. *Gastroenterology*, 1972, **62**(5), 970-980.
113. LEVY G. : Clinical pharmacokinetics of aspirin. In : *Current veterinary therapy IX, supplément "aspirin and acetaminophen"*, Philadelphia, Ed. Kirk R.W., Saunders W.B. Co., 1986, 867-872.
114. LEVY J.K., CULLEN J.M., BUNCH S.E., WESTON H.L., BRISTOL S.M. et ELSTON T.H. Adverse reaction to diazepam in cats. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1994, **205**(2).
115. LEYLAND A. et O'MEARA A.F. Probable paracetamol toxicity in a cat. *Vet. Rec.*, 1974, 104-105.
116. LÖSCHER W. et FREY H.H. Pharmacokinetics of diazepam in the dog. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1981, **254**, 180-195.
117. LÖSCHER W. et FREY H.H. Pharmacokinetics of anti-epileptic drugs in the dog : a review. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1985, **8**, 219-233.
118. MAC KELLAR Q.A., MAY S.A. et LEES P. Pharmacology and therapeutics of NSAID in the dog and cat - 2 : individual agents. *J. Small Anim. Pract.*, 1991, **32**, 225-235.
119. MARTEL E. *Effets secondaires du paracétamol*. Thèse Doct. Pharm., Aix-Marseille.
120. MARTIN C. *Contribution à l'étude d'un nouvel antidépresseur : la sertaline ou ZoloftND*. Thèse Doct. Pharm., Aix-Marseille, 1997.
121. MATHEWS K.A. NSAID analgesics to manage acute pain in dogs and cats. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 1996, **18**(10), 1117-1123.
122. MAUPETIT S. *Les intoxications des carnivores domestiques par les benzodiazépines*. Thèse Méd. Vét., Lyon, 1996, n°7.
123. MAYHEW I.G. When should I start anticonvulsant therapy for a mature epileptic horse, and what medication should I use ? *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 1998, **20**(6), 744-746.
124. MEREDITH T.J. et VALE J.A. Non narcotic analgesics : problems of surdosage. *Drugs*, 1986, **32**(4), 177-205.

125. MITCHELL J.R., JOLLOW D.J., POTTER W.Z., GILLETTE J.R. et BRODIE B.B. Acetaminophen-induced hepatic necrosis - 4 : protective role of glutathione. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1973, **187**, 211-217.
126. OWENS J.O. et DORMAN D.C. Drug poisoning in small animals. *Vet. Med.*, 1997, 149-156.
127. PAGEAT P. *Pathologie du comportement du chien*. Ed. Point Vétérinaire, 1995.
128. PAPICH M.G. Toxicoses caused by ingestion of human drugs - part II. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 1992, **13**(5), 343-349.
129. PAPICH M.G. et ALCORN J. Absorption of diazepam after its rectal administration in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, **56**(12), 1629-1636.
130. PENNY R.H.C., CARLISLE C.H., PRESCOTT C.W. et DAVIDSON H.A. Effects of aspirin on the haematopoietic system of the cat. *Br. Vet. J.*, 1967, **123**, 154-161.
131. PHARMACOPEE FRANÇAISE. 10^e édition.
132. PLUMB D.C. et PHARMA D. *Veterinary drug handbook*. Pharm. Vet. Pub., 1991.
133. POLETTI V. *Les intoxications médicamenteuses aiguës chez les carnivores domestiques : présentation des données épidémiologiques du CNITV d'Alfort et analyse des intoxications les plus fréquentes*. Thèse Doct. Vét., Alfort, 1996, n°45.
134. KOLF-CLAUW M. et POLETTI V. Principales intoxications médicamenteuses chez les carnivores domestiques. 2 : intoxications par les benzodiazépines. *Point Vét.*, 1998, **29**(193), 53-56.
135. KOLF-CLAUW M. et POLETTI V. Principales intoxications médicamenteuses chez les carnivores domestiques. 3 : intoxications par le paracétamol. *Point Vét.*, 1998, **29**(195), 43-47.
136. POORTINGA E.W. et HUNGERFORD L.L. A case-control study of acute ibuprofen toxicity in dogs. *Prev. Vet. Med.*, 1998, **35**(2), 115-124.
137. POULIQUEN H. Pas d'antidote spécifique lors d'intoxication à l'ibuprofène. *Point Vét.*, 2002, **230**, 86.
138. PRESCOTT L.F. et CRITCHLEY A.T.H. The treatment of acetaminophen poisoning. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1983, **23**, 87-101.
139. RAPIN J.R. Pharmacologie de la douleur : 2 - les antalgiques de niveau I, dits « périphériques ». *Actualités Innovations Médecine*, 2003, **85**, 19-21.
140. RAVIS W.R., PEDERSOLI W.M. et WIKE J.S. Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs given multiple doses. *Am. J. Vet. Res.*, 1989, **50**(8), 1343-1347.
141. ROMBI E. *Place d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase B : la sélégiline dans la maladie de Parkinson*. Thèse Doct. Pharm., Aix-Marseille, 1992.

142. ROSYCHUK R.A.W. Thyroid hormones and antithyroid drugs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim.*, 1982, **12**, 111-149.
143. ROUSSEAU-BORTOLI L. *La pharmacie familiale : Intérêts et dangers*. Thèse Doct. Méd., Aix-Marseille, 1999.
144. ROUSSELET F., PAOLAGGI F., TRICHER B., LEGRAND A. *Fiches de pharmacie*. 7^{ème} Ed., Coll. CDU-SEDES, 1981.
145. RUBIN S.I. NSAID drugs, prostaglandins and the kidney. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1986, **188**, 1065-1068.
146. RUCKEBUSCH Y. et TOUTAIN P.L. NSAID agents : species differences in pharmacodynamics. *Vet. Res. Commun.*, 1983, **7**, 359-368.
147. RUEL Y. et MORAILLON R. *Endocrinologie des carnivores*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Pathologie Médicale des Equidés et des Carnivores Domestiques, 1993.
148. SAFRIT C.D. Acute thyroid hormone supplement overdose. *Vet. Med.*, 2001, **96**(6), 424-430.
149. SAINT OMER V. et MAC KNIGHT R. Acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicosis in the cat. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1980, **176**(2), 911-913.
150. SAMUELSSON B. An elucidation of the arachidonic acid cascade - Discovery of prostaglandins, thromboxane and leukotrienes. *Drugs*, 1987, **33**(1), 2-9.
151. SAVIDES M.C., OEHME F.W., NASH S.L. et LEIPOLD H.W. The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1984, **74**, 26-34.
152. SAVIUC P. et CASTOT A. Tranquillisants : benzodiazépines. In : BISMUTH C., BAUD F., CONSO F., FREJAVILLE J.P. et GARNIER R. : *Toxicologie clinique*. 4^e édition, Méd. Sciences, Ed. Flammarion, 1987, 153-157.
153. SCHERKL R. et FREY H.H. Pharmacokinetics of ibuprofen in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1987, **10**, 261-265.
154. SCHINKEL A.H., WAGENAAR E., MOL C.A.A.M., VAN DEEMTER L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J. Clin. Invest.*, 1996, **97**(11), 2517-2524.
155. SCHMITT H. *Eléments en pharmacologie*. Méd. Sciences, Ed. Flammarion, 1980, 850 pp.
156. SHAW N., BURROWS C.F. et KING R. Massive gastric hemorrhage induced by buffered aspirin in a greyhound. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1997, **33**, 215-219.

157. SHORT C.R., NEFF-DAVIS C.A., HSIEH L.C., KORITZ G.D., MALBROUGH M.S., BARKER S.A. et DAVIS L.E. Pharmacokinetics and elimination of salicylic acid in rabbits. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1991, **14**, 70-77.
158. SIMPSON B.S. et SIMPSON D.M. Behavioral pharmacotherapy - 1 : antipsychotics and antidepressants. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 1996, **18**(10), 1067-1081.
159. SIMPSON B.S. et SIMPSON D.M. Behavioral pharmacotherapy - 2 : anxiolytics and mood stabilizers. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 1996, **18**(11), 1203-1213.
160. SMITH K.J. et TAYLOR D.H. Another case of gastric perforation associated with administration of ibuprofen in a dog. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1993, **202**(5), 706.
161. SPELLMAN P.G. Gastrointestinal reaction to piroxicam. *Vet. Rec.*, 1992, **130**(10), 211.
162. STALEY E.C. Loperamide intoxication in a seven-week-old pup. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1994, **36**, 451.
163. STIERLIN H. et FAIGLE J.W. Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren) in animals and in man - 2 : Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites in urine and bile. *Xenobiotica*, 1979, **9**(10), 611-621.
164. STIERLIN H., FAIGLE J.W., SALLMANN A., KUNG W., RICHTER W.J., KRIEMLER H.P., ALT K.O. et WINKLER T. Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren) in animals and in man - 1 : Isolation and identification of principal metabolites. *Xenobiotica*, 1979, **9**(10), 601-610.
165. SUMANO H., DE VIZCAYA et BRUMBAUGH G.W. Tolerance and clinical evaluation of piroxicam in dogs. *Can. Pract.*, 1996, **21**(5), 16-19.
166. TESKE E. Estrogen-induced bone marrow toxicity. *In : Current veterinary therapy IX*, Philadelphia, Ed. Kirk R.W., Saunders W.B. Co., 1986, 495-498.
167. THOMAS N.W. Piroxicam-associated gastric ulceration in a dog. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 1987, **9**(10), 1004-1006, 1030.
168. THURMAN G.D., MAC FADYEN M.L. et MILLER R. The pharmacokinetics of phenobarbitone in fasting and non-fasting dogs. *J. South Afr. Vet. Ass.*, 1990, **61**(3), 86-89.
169. TILLEY L.P. et SMITH F.W.K. *The five minute veterinary consult : canine and feline*. Ed. Williams and Wilkins, 1997.
170. UNITE PEDAGOGIQUE de PHARMACIE et TOXICOLOGIE. *Diagnostic et traitement des intoxications*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 1995.
171. UNITE PEDAGOGIQUE de PHYSIOLOGIE et THERAPEUTIQUE. *Appareil digestif : pharmacologie et thérapeutique*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 1995.

172. UNITE PEDAGOGIQUE de PHYSIOLOGIE et THERAPEUTIQUE. *Reproduction : phénomènes généraux et mécanismes*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 1995.
173. VANDAËLE E. La cascade du « hors AMM ». *Point Vét.*, 2001, **213**, 36.
174. VANDAËLE E. L'estriol : une action brève pour moins d'effets secondaires. *Point Vét.*, 2001, **214**, 16-17.
175. VANDAËLE E. Bruxelles complique encore la cascade du « hors AMM ». *Sem. Vét.*, 2002, **1055**, 12-14.
176. VANES J. The evolution of NSAID drugs and their mechanisms of action. *Drugs*, 1987, **33**(1), 18-27.
177. VIDAL. *Le dictionnaire*. 77^e édition, Ed. Vidal, 2001.
178. VILLAR D., BUCK W.B. et GONZALEZ J.M. Ibuprofen, aspirin and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1998, **40**(3), 156-162.
179. WALKER P.D. Paracetamol poisoning in cats. *Vet. Rec.*, 1985, 301.
180. WALLACE M.S., ZAWIE D.A. et GARVEY M.S. Gastric ulceration in the dog secondary to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1990, **26**, 467-472.
181. WEISSMANN G. Pathogenesis of inflammation : effects of the pharmacological manipulation of arachidonic acid metabolism on the cytological response to inflammatory stimuli. *Drugs*, 1987, **33**(1), 28-37.
182. WISMER T.A. Antidepressant drug overdoses in dogs. *Vet. Med.*, 2000, 520-525.
183. WOOD D.A. Canine ibuprofen ingestion. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1980, **32**(4), 356.
184. YEARY R.A. et SWANSON W. Aspirin dosages for the cat. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1973, **163**(10), 1177-1178.
185. YEARY R.A. et BRANT R.J. Aspirin dosages for the dog. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1975, **167**(1), 63-64.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche descriptive d'un appel au C.A.P.A.A jusqu'en 1996



Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires
 Centre Antipoison Vétérinaire
 Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
 B.P. 83 - 69690 Marcy l'Etoile
 Tél. 78.67.10.46

réf.ence	<input type="text"/>	nouveau cas	<input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON
date	<input type="text"/>	heure	<input type="text"/>
répond.eur	<input type="text"/>		
		numéro ancien	<input type="text"/>
		type appel	<input type="checkbox"/> Urgence <input type="checkbox"/> Conseil suite intoxication <input type="checkbox"/> Renseignement

DEMANDEUR

Qualité	<input type="text"/>
Nom et adresse	<input type="text"/>
Code postal	<input type="text"/>
Téléphone	<input type="text"/>

ESPECES

Espèce	Date	Sexe	Age	Poids	EXPOSES	ATTEINTS	MORTS
<input type="text"/> a <input type="text"/>	<input type="text"/> a <input type="text"/>	<input type="text"/> a <input type="text"/>					
<input type="text"/> a <input type="text"/>	<input type="text"/> a <input type="text"/>	<input type="text"/> a <input type="text"/>					
<input type="text"/> a <input type="text"/>	<input type="text"/> a <input type="text"/>	<input type="text"/> a <input type="text"/>					

TOXIQUES

<input type="text"/>
Région
Ville
Départ.
<input type="text"/>
Région
Ville
Départ.
<input type="text"/>
Région
Ville
Départ.

IMPUTABILITE

A remplir obligatoirement après analyse du cas

Exposition <input type="radio"/> Certaine <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Incertaine	Date <input type="radio"/> Inconnue <input type="radio"/> Compatible <input type="radio"/> Non compatible <input type="radio"/> Incompatibilité suspectée	Déjà apparu sur cas <input type="radio"/> Très fréquent <input type="radio"/> Fréquent <input type="radio"/> Peu fréquent <input type="radio"/> Non constaté <input type="radio"/> Absent
Tableau clinique		
<input type="radio"/> Suggéré <input type="radio"/> Incompréhensible <input type="radio"/> Partiellement compatible <input type="radio"/> Compatible	<input type="radio"/> Non observé <input type="radio"/> Absent	Autre évocation <input type="radio"/> Probable <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Absente <input type="radio"/> Proposition du CAPV

DESCRIPTION DU CAS	SYMPTÔMES / LÉSIONS
	Récapitulatif des symptômes et lésions à enregistrer sur infirmier
Réponse donnée :	Fiabilité des renseignements <input type="checkbox"/> Très fiables <input type="checkbox"/> Moyennement fiables <input type="checkbox"/> Peu fiables

Annexe 2 : Détails des appels au C.A.P.A.A concernant les médicaments à usage humain de 1992 à 1996

Psychotropes :

Benzodiazépines chez le Chien				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
92 - 8	?	Bromazépam, 18 mg	Yorkshire, 7 mois	?
93 - 13	Ing.accidentelle	Bromazépam, 24 mg	?	Pas de symptômes
93 - 25	Ing.accidentelle	Bromazépam, 7,5 mg/kg	Berger alld, 11 mois	Sommeil profond
94 - 2	Ing.accidentelle	Bromazépam, 17 mg/kg	Caniche, adulte	Après 1 h, abattement, tremblements, ataxie
94 - 13	?	Bromazépam	Bichon, adulte	En 1 h, hyperexcitation, hyperesthésie, agressivité
94 - 14	?	Bromazépam, 6 mg/kg	Caniche, adulte	Pas de symptômes
94 - 23	Ing.accidentelle	Bromazépam	Croisé Teckel, adulte	Ataxie modérée
94 - 41	Automédication	Bromazépam, 0,75 mg/kg	2 ans	En 4 h, ataxie, hypothermie, comportement modifié
94 - 46	?	Bromazépam, 3 mg	Caniche, adulte	Abattement, parésie
95 - 6	Ing.accidentelle	Bromazépam	Caniche, 9 mois	Après 15 minutes, ataxie
95 - 9	Ing.accidentelle	Bromazépam, 4 mg/kg	Croisé Epagneul, 6 mois	Ataxie
95 - 9'	Ing.accidentelle	Bromazépam, 3 mg/kg	Croisé Epagneul, 1,5 an	Ataxie
95 - 17	?	Bromazépam	Setter anglais, 8 mois	Prostration
95 - 22	Ing.accidentelle	Bromazépam, 6 mg/kg	Yorkshire, 2,5 ans	Un vomissement, prostration
96 - 5	Ing.accidentelle	Bromazépam, 120 mg	Labrador, 7 mois	Après 1 heure, pas de symptômes
96 - 10	?	Bromazépam	?	?
96 - 15	?	Bromazépam, 0,3 mg/kg	Cavalier king charles	Pas de symptômes
93 - 14	Ing.accidentelle	Clorazépate, 6 mg/kg	Husky, adulte	Délai nul donc pas de symptômes
94 - 35	?	Clorazépate, 5 mg/kg	Teckel, 5 mois	Pas de symptômes
96 - 27	?	Clorazépate	Shar-peï	Ataxie, incontinence urinaire et fécale
92 - 2	Ing.accidentelle	Flunitrazépam, 2,5 mg/kg	Croisé, 3 mois	En 15 mn, ataxie, décubitus. Amélioration en 2 h
94 - 43	Ing.accidentelle	Nordazépam, > 9 mg/kg Nitrazépam, 10 mg/kg	Pinsher, 5 ans	Ataxie, faiblesse train postérieur
94 - 48	Ing.accidentelle	Oxazépam	Labrit, 7 ans	Ataxie
96 - 16	?	Prazépam	Whippet	?
95 - 20	?	Triazolam, 0,0375 mg/kg	Cocker, 4,5 mois	?
92 - 6	Ing.accidentelle	?	?	Somnolence, procidence 3ème paupière, ataxie

Benzodiazépines chez le Chat				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
93 - 10	?	Clobazam, 1 mg/kg	Eur., 10 ans	Somnolence
93 - 7	Automédication	Lorazépam, 12,5 mg	Eur., âgé	Ataxie, mydriase, anorexie, prostration, décubitus
92 - 7	?	Oxazépam, 12,5 mg/kg	Eur., 5 ans	Parésie, boulimie
95 - 14	?	Prazépam, 2,5 mg/kg	Eur., 6 mois	Ataxie, hyperesthésie, agressivité, trémulations, incontinence urinaire et fécale, hyperthermie
96 - 25	?	Prazépam, 20 mg	Eur., 5 ans	Pas de symptômes
92 - 4	Automédication	?	Eur., 6 ans	?

Antidépresseurs chez le Chien				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
94 - 11	?	Amitriptyline, 4 mg/kg	Bichon, adulte	Pas de symptômes après 12 heures
93 - 24	Ing.accidentelle	Clomipramine, 10 mg/kg	5 mois	Pas de symptômes
95 - 21	?	Paroxétine, 1,6 mg/kg	Croisé, adulte	Pas de symptômes

Phénobarbital :

Phénobarbital chez le Chien				
Référence	Circonstances d'intoxication	Race, âge	Dose	Symptômes
93 - 17	?	?	?	?
94 - 1	Prescrit par véto	X Chihuahua, adulte	3 mg/kg/j	(Edème de la face
95 - 1	Ing.accidentelle	Bichon, adulte	?	?

Phénobarbital chez le Chat				
Référence	Circonstances d'intoxication	Race, âge	Dose	Symptômes
96 - 4	?	?		Ataxie, mydriase, abattement

A.I.N.S. :

A.I.N.S chez le Chien				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
93 - 2	Ing. accidentelle	Ac. acétylsalicylique, 175 mg/kg	Boxer, 11 mois	Vomissements
95 - 13	?	Ac. acétylsalicylique	Caniche, 3,5 mois	Au bout d'1 h, vomissements hémorragiques
95 - 18	Ing. accidentelle	Ac. acétylsalicylique, 1200 mg/kg	Cocker, 4 mois	Prostration, vomissements, diarrhée
94 - 30	Ing. accidentelle	Ac. méfénamique, 50 mg/kg	Fox-terrier, 2 ans	Vomissements, tremblements
94 - 15	?	Diclofénac	?	Mélena
93 - 23	?	Ibuprofène, 120 mg/kg	Yorkshire, 8 mois	En 9 h, vomissements, myosis, hypothermie, prostration
94 - 12	Ing. accidentelle	Ibuprofène, 600 mg/kg	Loulou, 2 ans	Ataxie, diarrhée, abattement, ptialisme, muqueuses pâles
94 - 25	?	Ibuprofène, 200 mg/kg	Yorkshire, 2 ans	Au bout d'une heure, pas de symptômes
94 - 40	Ing. accidentelle	Ibuprofène, 325 mg/kg	Ep. breton, 5 mois	Pas de symptômes
95 - 3	Ing. accidentelle	Ibuprofène, 250 mg/kg	Caniche, 3 ans	Pas de symptômes
95 - 24	Automédication	Ibuprofène, 600mg	?	Ataxie, parésie, vomissements
96 - 7	Ing. accidentelle	Ibuprofène, 3 g	Westie	Vomissements hémorragiques
93 - 9	Ing. accidentelle	Piroxicam, 300 mg	Boxer, 4,5 mois	Vomissements, diarrhée, mélena
96 - 1	?	Piroxicam	?	?

A.I.N.S chez le Chat				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
92 - 5	Ing. accidentelle	Ac. acétylsalicylique	Eur., 6 ans	?
94 - 18	Automédication	Ac. acétylsalicylique, S.C	Eur., 2 CT jeunes	Douleur et nécrose cutanée

A.I.N.S chez les N.A.C				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
94 - 6	?	Ac. acétylsalicylique	Furet, adulte	?
96 - 12	Automédication	Ac. acétylsalicylique	Cobaye	?
96 - 22	Automédication	Ac. acétylsalicylique	Perroquet	?

Paracétamol :

Paracétamol chez le Chien				
Référence	Circonstances d'intoxication	Race, âge	Dose	Symptômes
93 - 21	Automédication	X Labrit, 11 ans	75 mg/kg	Diarrhée, vomissements, polypnée
95 - 15	?	Caniche, 8 ans	?	Abattement, œdème tête
96 - 2	?	Bichon	180 mg/kg	Abattement, dyspnée, cyanose, méthémoglobinémie
96 - 3	Automédication	15 ans	1 à 2 cp/j pdt 2 mois	Méthémoglobinémie, IRA, insuffisance hépatique, décès
96 - 8	?	4 mois	120 mg/kg	?
96 - 13	?	?	?	?
96 - 21	?	?	50 mg/kg	Pas de symptômes

Paracétamol chez le Chat				
Référence	Circonstances d'intoxication	Race, âge	Dose	Symptômes
92 - 1	Automédication	Européen, 10 ans	500 mg	Muq. pâles, dyspnée, prostration, hypothermie
93 - 6	Automédication	Européen, 2,5 mois	250 mg	?
94 - 7	Automédication	Européen, adulte	100 mg/kg	Cyanose, hypothermie, œdème pulmonaire
94 - 9	Automédication	?	?	Cyanose, hypothermie, dyspnée, vomissements, prostration, œdème de la face
94 - 34	?	6 mois	1,5 g ?	Vomissements, hypothermie, méthémoglobinémie, ictère
96 - 14	?	10 ans	40 mg	En 12 h, abattement, hypersalivation, ataxie
96 - 18	?	?	?	?
96 - 23	?	3 ans	195 mg/kg	Anorexie, prostration, hyperthermie, ins.rénale, décès

Composés hormonaux :

Composés hormonaux chez le Chien				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
93 - 16	Ing. accidentelle	Cyprotérone, 3 mg/kg	Cocker, 2 ans	Pas de symptômes
95 - 16	Ing. accidentelle	Cyprotérone, 40 mg/kg	Labrador, 5 mois	Pas de symptômes
		Ethinylestradiol, 0.05 mg/kg		
93 - 4	?	Lévonorgestrel, 0.075 mg/kg	Caniche, 6 mois	Pas de symptômes
		Ethinylestradiol, 0.03 mg/kg		
93 - 12	Ing. accidentelle	Noréthistérone, 2 mg/kg	Scottish-terrier, ad.	Pas de symptômes
		Ethinylestradiol, 0.04 mg/kg		
94 - 37	Ing. accidentelle	Promégestone, 0.8 mg/kg	Caniche, 7 mois	Vomissements
		Ethinylestradiol, 0.025 mg/kg		
94 - 32	Prescrit par véto	D.E.S, 0,05 mg/kg 2 / sem	Doberman, 7 ans	Anémie
94 - 39	Prescrit par véto	D.E.S	Setter irland., 10 ans	Hémorragies, pétéchies, thrombocytopénie
93 - 11	Ing. accidentelle	Médrogestone, 10 mg/kg	Fox-terrier, adulte	Pas de symptômes
94 - 29	Ing. accidentelle	Promégestone, 0.125 mg/kg	?	Pas de symptômes
94 - 26	Ing. accidentelle	? Contraceptif	?	Pas de symptômes
96 - 11	Ing. accidentelle	? Contraceptif	?	Pas de symptômes
94 - 16	Ing. accidentelle	Lévothyroxine, 120 µg/kg	Bobtail, 7 mois	Pas de symptômes
96 - 21	?	Lévothyroxine, 33 µg/kg	Yorkshire, 5 ans	Pas de symptômes

Composés hormonaux chez le Chat				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
94 - 36	Ing. accidentelle	Lévothyroxine	?	Pas de symptômes
96 - 24	Ing. accidentelle	? Contraceptif	?	Pas de symptômes

Lopéramide :

Lopéramide chez le Chien				
Référence	Circonstances d'intoxication	Race, âge	Dose	Symptômes
93 - 5	?	Colley, adulte	0.4 mg/kg	Léthargie, troubles locomoteurs, parésie train post., iléus
94 - 20	Ing. accidentelle	Colley, 7 mois	1,2 mg/kg	Pas de symptômes (V)
94 - 33	Ing. accidentelle	?	0,6 mg/kg	Pas de symptômes, (V) 30 minutes ap. ingestion
95 - 2	Ing. accidentelle	Epagneul breton, 2 ans	2 mg/kg	Pas de symptômes
95 - 23	?	Colley, 7 ans	0,4 mg/kg	Ataxie, hyperexcitation

Divers :

Divers chez le Chien				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
94 - 45	Ing. accidentelle	Acébutolol, 130 mg/kg	Ep. breton, 13 ans	Pas de symptômes
95 - 11	Prescrit par véto	Carbamazépine, 0,7 mg/kg/j	Berger d'anat., 1,5 an	Agressivité
93 - 8	Ing. accidentelle	Caféine, 20 mg Trinitrine, 0,3 mg	Setter	Excitation
94 - 28	Ing. accidentelle	Caféine Trinitrine	?	Pas de symptômes après 30 minutes (V)
94 - 24	Ing. accidentelle	Caféine, 15 mg/kg Cyclizine, 8 mg/kg Ergotamine, 0,3 mg/kg	Berger alld	Pas de symptômes
94 - 44	?	Céfuroxime, 60 mg/kg	Bichon, 6 mois	Pas de symptômes
94 - 27	Ing. accidentelle	Cervinyl ND		Pas de symptômes
95 - 8	?	Clonidine, 0,15 mg/kg	Pinsher, 6 mois	Asthénie, bradycardie
95 - 19	Ing. accidentelle	Dexfenflusamine	Croisé, 2 mois	Prostration, bradycardie
94 - 17	Ing. accidentelle	Dexfenflusamine	Epagneul breton	Prostration après 2 h
92 - 9	Ing. accidentelle	Dexfenflusamine, 450 mg Phloroglucinol, 1,2 g	Labrador, 7 mois	Euphorie pendant quelques heures
93 - 19	?	Enalapril	Yorkshire, 10 ans	Vomissements, douleur abdominale
94 - 22	Ing. accidentelle	Enalapril, 10 mg/kg	Beauceron	Pas de symptômes (V)
94 - 19	Prescrit par véto	Halopéridol	Westie, 1,5 an	Hyperexcitation, congestion muqueuses
94 - 47	Ing. accidentelle	Homéopathie	Croisé, 3 mois	Pas de symptômes
94 - 8	?	Lithium, 0,5 mEq/kg	Cairn terrier, 2 ans	Pas de symptômes
94 - 5	Ing. accidentelle	Méthénamine, 125 mg/kg	Husky, adulte	Pas de symptômes
96 - 26	?	Nicardipine	Caniche, 3 mois	Pas de symptômes
95 - 10	Ing. accidentelle	Nifédipine, 8 mg/kg	Yorkshire, 1 an	Pas de symptômes
95 - 2	Ing. accidentelle	Nifuroxazide, 200 mg/kg	Ep. breton, 2 ans	Pas de symptômes
96 - 19	Ing. accidentelle	Oméprazole, 4 mg/kg	Berger belge, adulte	Pas de symptômes
93 - 1	Ing. accidentelle	Phytothérapie	Labrador	Pas de symptômes
95 - 12	?	Piméthixène	Labrador, 6 mois	Démarche titubante
94 - 10	Ing. accidentelle	Pondéral ND, 6 gél.	?	Pas de symptômes en 30 minutes (V)
96 - 17	?	Prednisone	?	?
95 - 5	?	Silicagel ND	Bichon, 4 mois	Pas de symptômes
93 - 22	Ing. accidentelle	Théophylline, 700 mg/kg	Caniche, 6 mois	En 2 h, tremblements, pertes d'équilibre, myotonies, tachycardie, coma et décès
92 - 10	Ing. accidentelle	Thiocolchicoside, 0,6 mg/kg	Colley, adulte	Fatigue, diarrhée
94 - 3	Ing. accidentelle	Thiocolchicoside, 1 mg/kg	Epagneul breton	Pas de symptômes
93 - 20	Ing. accidentelle	Vitamine A, 5 mg/kg	Labrador	Pas de symptômes
94 - 4	Ing. accidentelle	Vitamine A, 20 mg/kg	Yorkshire, adulte	Pas de symptômes
95 - 7	Ing. accidentelle	Vitamine A	?	Pas de symptômes
93 - 15	Ing. accidentelle	Vitamine D, 450 UI/kg	Berger alld, 5 mois	Pas de symptômes
93 - 18	Ing. accidentelle	Vitamine D3	Yorkshire	Pas de symptômes
94 - 38	Ing. accidentelle	Vitamine D3, 190 UI/kg	Labrador, 6 mois	Pas de symptômes
96 - 9	Ing. accidentelle	Zopiclone, 7,5 mg/kg	?	Pas de symptômes

Divers chez le Chat				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
92 - 3	Ing. accidentelle	Aténolol, 40 mg	12 ans	Pas de symptômes
94 - 31	Ing. accidentelle	Camphre	Adulte	Hypersalivation., prostration, douleur abdo., œdème pulmonaire
93 - 3	Prescrit par véto	Cyproheptadine (+ antibio)	Eur., 10 ans	Anorexie, PUPD, prurit après 3 j de traitement
96 - 6	Ing. accidentelle	Piribédil	Européen	Somnolence, prostration
94 - 21	Ing. accidentelle	Propériciazine, 1 mg/kg	18 mois	Pas de symptômes
94 - 42	?	Propranolol, 3 mg/kg	Eur., 2 ans	Pas de symptômes (V)

Divers chez les N.A.C				
Référence	Circonstances d'intoxication	Molécule, dose	Race, âge	Symptômes
95 - 4	Prescrit par véto	Veinoxyl ND, percutané	Canari, 3 ans	En 8 j, dégradation de l'état général, ins.respiratoire

(V) : Vomissement provoqué par le vétérinaire

Annexe 3 : Questionnaire soumis aux vétérinaires praticiens

Question 1 : Pour chacune des intoxications des animaux domestiques par les médicaments humains que vous avez rencontrés, indiquer dans le tableau ci-dessous le nom du composé incriminé (des exemples de spécialités du Vidal vous sont donnés en annexe pour vous guider, d'autres spécialités pouvant bien entendu être citées) en précisant si possible à quelle fréquence vous avez pu constater une telle intoxication.

LEGENDE :

- 10 cas par an ou plus : +++++**
- De 5 à 10 cas par an : +++**
- De 1 à 5 cas par an : ++**
- Moins de 1 cas par an (préciser) : +**

CHEZ LE CHIEN	CHEZ LE CHAT	AUTRES (préciser l'espèce)
Exemple 1 : Lexomil +++	Exemple 2 : Doliprane +++	

Question 2 : Remplir le tableau suivant en précisant, pour chacune des classes médicamenteuses citées et dans chaque cas rencontré, le(s) principe(s) actifs incriminé(s), les circonstances d'intoxication, ainsi que l'espèce de l'animal intoxiqué. Si possible, mentionner également l'âge et la race de l'animal, les symptômes observés et la quantité de médicament impliqué.

Annexe 3 bis : Exemples de spécialités humaines connues
(cette liste n'est pas exhaustive, d'autres composés peuvent bien entendu être cités)

A - PSYCHOTROPES

Benzodiazépines

XANAX (Alprazolam)
LEXOMIL (Bromazépam)
LIBRAX (Chlordiazépoxide en association)
URBANYL (Clobazam)
TRANXENE (Clorazépate)
VALIUM (Diazépam)

ROHYPNOL (flunitrazépam)
TEMESTA (Lorazépam)
HYPNOVEL (Midazolam)
MOGADON (Nitrazépam)
LYSANXIA (Prazépam)
MYOLASTAN (Tétrazépam)

Antidépresseurs

LAROXYL (Amitriptyline)
ANAFRANIL (Clomipramine)
PROZAC (Fluoxétine)
TOFRANIL (Imipramine)

DEROXAT (Paroxétine)
DEPRENYL (Sélégiline)
HUMORYL (Toloxatone)

Barbituriques

GARDENAL (Phénobarbital)

B - ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTALGIQUES

ASPEGIC, ASPIRINE UPSA, ASPRO
SOLUPSAN (Acide acétylsalicylique)
NIFLURIL (Acide niflumique)

SURGAM (acide tiaprofénique)
VOLTARENE (Diclofénac)
INDOCID (Indométacine)

Annexe 4 : Réponses des vétérinaires au questionnaire (question N°1)

Vétérinaires	Espèce(s)	Noms déposés ou classe thérapeutiques cités	Fréquence *
Véto N°1	Chien	Lexomil	++
Véto N°2	Chat	Doliprane	+
Véto N°3	Chien	Voltaire	+
	Chat	Aspirine	+
Véto N°4	Chat	Aspirine, Aspégic, Doliprane	+
Véto N°5	Chien	Tolfédine, Imodium	+
		Tranquillisants non précisés	non précisée
Véto N°6	Chien	Psychotropes non précisés	++
Véto N°7	Chat	Doliprane	+
Véto N°8	Chien	Pilule contraceptive non précisée, Voltarène	++
Véto N°9	Chien	Hormone sexuelle non précisée	+
Véto N°10	Chien	Lexomil	++
Véto N°11	Chat	Colprone	+
Véto N°12	Chien	Dakin	++++
		Aspirine	++
		Imodium	+
	Chat	Dakin	+++
		Doliprane	+
Véto N°13	Chien	Gardéal, Aspégic	+++
		Primpéran	++
	Chat	Doliprane	+++
Véto N°14	Chien	Lexomil, Valium	++
	Chat	Doliprane	++
Véto N°15	non précisé	Pilule contraceptive non précisée	non précisée
Véto N°16	Chien	Lexomil	+
	Chat	Doliprane	+
Véto N°17	Chien	Dobutex, Diane, Primpéran	+
	Chat	Efferalgan, Doliprane	+
Véto N°18	Chien	Doliprane, Imodium	++
	Chat		
Véto N°19	Chien	Lexomil, Valium	++
Véto N°20	Chien	Pilule contraceptive non précisée	+
Véto N°21	Chien	Pilule contraceptive non précisée	+
Véto N°22	Chien	Pilule contraceptive non précisée	++
Véto N°23	Chien	Doliprane	+
	Chat	sirop antitussif non précisé	++
Véto N°24	Chien	Lexomil, Pilule contraceptive non précisée	++
Véto N°25	Chien	Anti-inflammatoires non précisés	+
	Chat	Doliprane	+
Véto N°26	Chien	Lexomil, Pilule contraceptive non précisée	+
Véto N°27	Chien	Primpéran	+
Véto N°28	non précisé	Lexomil, Pilule contraceptive non précisée	non précisée
	Chat	Doliprane	non précisée
Véto N°29	Chien	Temesta, Voltarène	+
		Pilule contraceptive non précisée	non précisée
Véto N°30	Chien	Lexomil, Pilule contraceptive non précisée	+
Véto N°31	Chien	Doliprane, Lexomil	+
	Chat	Doliprane	+
Véto N°32	Chien	Toprec	+
Véto N°33	Chien	Pilule contraceptive non précisée, Minipress	+
		Lexomil	++
Véto N°34	Chien, Chat	Pilule contraceptive non précisée	non précisée
		Psychotropes, Anti-infl., Anti-diarrhéiques non précisés	+
Véto N°35	non précisé	Pilule contraceptive non précisée	non précisée

Vétérinaires	Espèce(s)	Noms déposés ou classe thérapeutiques cités	Fréquence *
Véto N°36	Chien	Psychotropes et "anti-angor" non précisés	+++
		Pilule contraceptive non précisée	++
Véto N°37	Chien	Lexomil	++
		Liorésal	+
Véto N°38	Chien	Pilule contraceptive non précisée	++++
		Valium	++
Véto N°39	Chien	Doliprane, Aspégic	++
		Anxiolytiques non précisés	+++
Véto N°40	Chien	Pilule contraceptive non précisée	++
		Lexomil	+
Véto N°41	Chat	Doliprane	+
		Aspirine	++
Véto N°42	Chat	Doliprane	++
Véto N°43	Chien	Lexomil	+
Véto N°44	Chat	Doliprane	++
Véto N°45	Chien	Aspégic, Doliprane	++
		Doliprane	++
Véto N°46	Chien	A.I.N.S et Antidépresseurs non précisés	++++
		Aspirine	+
Véto N°47	Chien	Lexomil, Pilule contraceptive non précisée	+
Véto N°48	Chien	A.I.N.S et Anti-épileptiques non précisés	+
		Doliprane	+
Véto N°49	Chien	Valium, Renitec	++
		Imodium	+
		Chat	Doliprane, Tofranil
Véto N°50	Chien	Pilule contraceptive non précisée, Imodium	+
Véto N°51	Chien	Advil et autres A.I.N.S non précisés, Doliprane	+++
		Composés hormonaux non précisés	++
Véto N°52	Chien	Doliprane	++
Véto N°53	Chat	Doliprane	non précisée
Véto N°54	Chien	Pilule contraceptive non précisée	++
		Chat	Parapoux
Véto N°55	Chien	Hormones sexuelles non précisées	+
Véto N°56	Chien	Aspirine	+
Véto N°57	Chien	Lexomil	+
		Chat	Doliprane
Véto N°58	Chien	Lexomil	++
Véto N°59	Chien	Lexomil	+
		Chat	Doliprane, Daffalgan
Véto N°60	Chien	Lexomil, Tofranil	+
Véto N°61	Chien	Voltaire et autres anti-inflammatoires non précisés	+++
		Valium, Lexomil, Pilule contraceptive non précisée	++
Véto N°62	Chat	Paracétamol (pas de N.D)	+
Véto N°63	Chien	A.I.N.S non précisés	++
Véto N°64	Chat	Paracétamol (pas de N.D)	+++
Véto N°65	Chien	Tranquillisants, pilules contraceptives non précisés	non précisée
Véto N°66	Chien	Lexomil	++
		Prozac, Hormones sexuelles non précisées	+
Véto N°67	Chien	Anti-inflammatoires non précisés	+++
		Psychotropes non précisés	++
Véto N°68	Chien	Tranquillisant non précisé	+
Véto N°69	Chien	Lexomil, anxiolytiques, A.I.N.S non précisés	++
Véto N°70	non précisée	Tranquillisants non précisés	non précisée
Véto N°71	Chien	Voltaire, Renitec, pilule contraceptive non précisée	+
		Chat	Doliprane
Véto N°72	non précisée	Tranquillisants, cardiomodulateurs, pilules contraceptives non précisés	non précisée
Véto N°73	Chat	Doliprane	+

* la légende de la fréquence est la même que pour le questionnaire (cf. annexe 2)

Psychotropes :

Véto N°1	Ing. accidentelle	180 mg	Bichon, 3.5 ans
Véto N°10	Ing. accidentelle	?	?
Véto N°14	Ing. accidentelle	?	?, chiot
Véto N°14	Automédication	?	?, chiot
Véto N°24	Ing. accidentelle	180 mg	?, jeune
Véto N°26	Ing. accidentelle	180 mg	?, jeune
Véto N°28	?	?	?
Véto N°30	Ing. accidentelle	?	?
Véto N°31	Ing. accidentelle	?	?
Véto N°37	Ing. accidentelle	?	Drathaar
Véto N°47	Ing. accidentelle	?	Fox-terrier, 5 ans

A.I.N.S :

Acide acétylsalicylique chez le Chat				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°3	Automédication	?	?, jeune adulte	Pétéchies
Véto N°4	Automédication	500 mg ?	Européen, 10 ans	Hématurie, hyperthermie et décès
Véto N°41	Automédication	?	?	Vomissements, apathie, coma

Acide acétylsalicylique chez le Chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°13	Automédication	1500 mg/jour	?	Vomissements, méléna
Véto N°45	Automédication	250 mg	? < 10 kg	Vomissements hémorragiques
Véto N°45	Automédication	500 mg	?	Vomissements
Véto N°56	Empoisonnement	?	Labrador, 3 ans	Vomissements, anorexie, perforation stomacale

Diclofénac chez le Chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°3	Automédication	?	?, Chien âgé	Gastro-entérite hémorragique
Véto N°61	Automédication	?	?	Troubles digestifs
Véto N°71	Automédication	100 mg	Braque allemand, 4 ans	Perforation stomacale, décès

Acide tolfénamique chez le Chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°5	Automédication	?	?	Perforation de l'estomac

Kétoprofène chez le Chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°32	Prescrit par véto	40 mg/kg/j	Teckel, 5 ans	Insuffisance rénale, diarrhée hémorragique

A.I.N.S non précisés chez le Chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°63	Automédication	?	Colley, 5 ans	Gastrite hémorragique

Paracétamol :

Paracétamol chez le Chat				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°2	Automédication	250 mg	?	? Mais l'animal a survécu
Véto N°4	Automédication	?	?	?
Véto N°7	Automédication	?	?	Abattement, anorexie
Véto N°12	Automédication	?	?	Vomissements
Véto N°14	?	500mg	?	Apathie, dyspnée, méthémoglobinémie
Véto N°15	Automédication	500 mg	?, 2 ans	Uvécite hémorragique, décès
Véto N°28	?	?	?	Décès
Véto N°31	Automédication	?	?	Dépression, vomissements
Véto N°45	Automédication	125 mg	?	Syndrome méthémoglobinisant
Véto N°48	Automédication	1000 mg	?, adulte	Dyspnée, méthémoglobinémie
Véto N°59	Automédication	?	?, 4 ans	Apathie, ptialisme, eff. expulsifs, déshydratation
Véto N°62	Automédication	?	Européen, ?	Cyanose, dyspnée
Véto N°71	Ing. accidentelle	?	Européen, adulte	Cyanose, détresse respiratoire, méthémoglobinémie, décès

Paracétamol chez le Chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°13	Automédication	1500 mg/j	?	Vomissements, méléna
Véto N°23	Automédication	?	Croisé, 13 ans	Insuffisance rénale aiguë
Véto N°31	Automédication	?	?	Vomissements, dépression
Véto N°52	?	?	Yorkshire, 10 mois	Coma, hypothermie
Véto N°52	Ing. accidentelle	?	Yorkshire, 3 ans	Abattement, léthargie, hypothermie

Composés hormonaux :

Médrogestone chez le Chat				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°11	Ing. accidentelle	?	?, 2 ans	Aucun

Cyprotérone chez le Chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°17	Ing. accidentelle	20 mg	?, 3 ans	Aucun symptôme

Ethinylestradiol chez le Chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°17	Ing. accidentelle	0,35 mg	?, 3 ans	Aucun symptôme

Pilule contraceptive (molécule(s) non précisée(s)) chez le Chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°24	Ing. accidentelle	1 plaquette	?, jeune	Aucun symptôme
Véto N°26	Ing. accidentelle	?	?, jeune	Aucun symptôme
Véto N°28	Ing. accidentelle	?	?	Aucun symptôme
Véto N°30	Ing. accidentelle	?	?	?
Véto N°47	Ing. accidentelle	?	Epagneul, 2 ans	Absence de chaleurs pendant plus d'un an
Véto N°50	Ing. accidentelle	1 plaquette	?	Aucun symptôme
Véto N°61	Ing. accidentelle	?	?, chiot	Aucun symptôme

Lopéramide :

Lopéramide chez le chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°5	Prescrit par véto	?	Berger allemand, ?	Paralysie de la vessie
Véto N°12	Automédication	?	?	Constipation
Véto N°18	Automédication	0,7 mg/kg	Caniche, jeune	Abattement
Véto N°50	Automédication	?	?, 1 an	Somnolence

Divers :

Métoclopramide chez le chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°13	Prescrit par véto	1 mg/kg	?	Excitation
Véto N°17	Automédication	20 mg	?, 5 ans	Apathie, léthargie
Véto N°27	Prescrit par véto	?	Yorkshire, 3 ans	Crise psychomotrice

Dobutamine chez le chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°17	Ing. accidentelle	?	?, 5 mois	Troubles neurologiques

I.E.C non précisés chez le chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°71	Ing. accidentelle	?	?	Aucun symptôme

Baclofène chez le chien				
Vétérinaire	Circonstances d'intoxication	Dose	Race, âge	Symptômes
Véto N°37	Ing. accidentelle	500 mg	?, 3 mois	Hallucination, vocalises, ptyalisme, "pédalage"

LES INTOXICATIONS DES ANIMAUX DE COMPAGNIE PAR LES MEDICAMENTS HUMAINS

NOM et Prénom : CLEMENT-GUERCIA Sonia

RESUME :

L'étude des cas du C.A.P.A.A (Centre antipoison animalier d'Alfort) de 1992 à 1996 a montré l'importance des intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain et a permis de donner leurs principales caractéristiques. Un questionnaire proposé à des vétérinaires du nord de la France a ensuite complété ces données. Le plus souvent, ces intoxications font suite à une ingestion accidentelle du médicament ou à une tentative d'automédication de la part du propriétaire. L'espèce la plus touchée par ce type d'intoxication s'avère être le Chien, suivi du Chat puis des N.A.C et des Chevaux. Une liste de composés et donc de familles médicamenteuses les plus fréquemment incriminés a pu être établie. On y trouve par ordre de fréquence : les benzodiazépines (bromazépam, prazépam, clorzépatate le plus souvent), les A.I.N.S (acide acétylsalicylique, ibuprofène, diclofénac et piroxicam essentiellement), le paracétamol, des composés hormonaux (hormones sexuelles principalement mais aussi thyroïdiennes), le lopéramide, le phénobarbital et les antidépresseurs (clomipramine, amitryptiline, imipramine, paroxétine, fluoxétine surtout). Pour toutes ces molécules, l'étude de la pharmaco-toxicologie a mis en évidence des différences de toxicité interspécifiques entre l'Homme et ses animaux domestiques. Certains médicaments destinés à l'Homme s'avèrent donc très toxiques et inutilisables chez l'Animal. En fonction du principe actif, de la dose ingérée et de la sensibilité de l'animal vis à vis du composé incriminé, il est possible de donner un pronostic concernant la survie de l'animal. Pour que celui-ci soit bon, il est dans tous les cas capital d'instaurer rapidement un traitement adéquat.

Mots-clés : intoxication – médicaments humains – animaux de compagnie - benzodiazépines – antidépresseurs – phénobarbital - A.I.N.S – paracétamol – hormones – lopéramide.

JURY :

Président Pr

Directeur Pr B. ENRIQUEZ

Assesseur Pr A.L. PARODI

Adresse de l'auteur :

Mme GUERCIA Sonia

16, rue rougier

13005 MARSEILLE

THE INTOXICATIONS OF PETS BY HUMAN DRUGS

SURNAME and Given name : CLEMENT-GUERCIA Sonia

SUMMARY :

Studying the cases of the A.A.P.C.A (Animal Antipoison Center of Alfort) from 1992 to 1996 showed the importance of pets poisoning by human drugs and allowed to precise its main characteristics. Then, a questionnaire suggested to veterinaries in the north of France completed these facts. Most often, these poisonings follow accidental ingestion of medicine or the self-medication by the owner. The specie which is the most concerned by that sort of poisoning is the Dog, followed by the Cat, and then the N.C.A (new companion animals) and the Horse. A list of components, and so, of medicinal families which are the most often incriminated was established. We can find, by frequency order : the benzodiazepines (bromazepam, prazepam, clorazepate most often), the N.S.A.I drugs (acetylsalicylic acid, ibuprofen, diclofenac and piroxicam essentially), acetaminophen, hormonal components (sexual hormones mainly, but also thyroidians), loperamide, phenobarbital and the antidepressant drugs (clomipramine, amitryptiline, imipramine, paroxetine, fluoxetine especially). For all these molecules, the pharmaco-toxicology study underlined the differences of toxicity between Man and his pets. Some of the medicines designated to be used by human beings are very toxic and unusable in animals. The prognostic of poisoning by human drugs changes according to the molecule, the dose ingested, and the sensibility of the animal towards to the incriminated component. Anyway, it's fundamental to quickly set up an appropriate treatment.

Key words : poisoning – human medicines – pets – benzodiazepines – antidepressant drugs – phenobarbital - N.S.A.I – acetaminophen – hormonal components – loperamide.

JURY :

President Pr

Director Pr B. ENRIQUEZ

Assessor Pr A.L. PARODI

Author's address :

Mme GUERCIA Sonia

16, rue rougier

13005 MARSEILLE

CLEMENT S. LES INTOXICATIONS DES ANIMAUX DE COMPAGNIE PAR LES MEDICAMENTS HUMAINS. 2003

