Quelques cas d'utilisations et d'intoxications par des médicaments à usage humain chez les carnivores domestiques

Anne Do Pham

▶ **To cite this version:**

Anne Do Pham. Quelques cas d'utilisations et d'intoxications par des médicaments à usage humain chez les carnivores domestiques . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01552648

HAL Id: dumas-01552648

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01552648

Submitted on 3 Jul 2017

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

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

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT
LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 30 JUIN 2017

PAR

Mlle Anne DO PHAM

Née le 5 Août 1991 à Beaumont – sur – Oise

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

QUELQUES CAS D'UTILISATIONS ET D'INTOXICATIONS PAR DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

JURY :

Président : Mme Nadine AZAS-KREDER

Membres : Mr Aurélien DUMETRE

Mme Christiane BIBILONI

Faculté de Pharmacie
Aix•Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité :	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Remerciements

A l'occasion de cette soutenance clôturant mon parcours universitaire, je souhaite remercier les personnes qui m'ont écoutées, soutenues et conseillées bien au delà du processus d'écriture de cette thèse mais également lors de mes années d'étude et même avant.

Tout d'abord, je remercie Madame Nadine Azas–Kreder de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Pour votre présence lors de cette soutenance, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur Aurélien Dumètre. Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre relecture méticuleuse m'ayant permis de préciser mon propos ainsi que pour vos conseils avisés. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Je souhaite remercier également Madame Christiane Bibiloni. Au delà de l'honneur d'avoir accepter de faire partie de mon jury, je te remercie pour tes encouragements et tes conseils éclairés depuis ces trois dernières années.

A mes parents et mon petit frère, pour votre soutien et votre présence à chaque instant de ma vie, je vous remercie. Je vous dédie cette thèse et les années d'étude qu'elle représente.

A mon amie Aurélie, qui depuis le lycée n'a jamais cessé de croire en moi, merci ! Sans les heures passées au téléphone et ton point de vu en tant que vétérinaire, cette thèse ne serait pas si complète.

A Myriam ma binôme, merci d'avoir été plus qu'une partenaire de travail, une amie. Je n'oublierai pas nos séances de TP, nos fous rires et nos bons moments passés à la fac et en dehors.

Je remercie Alexandra, Estelle, Amandine, Marie et Hanae pour votre amitié, les bons moments passés et toutes les choses que j'ai pu découvrir grâce à vous.

Je tiens à remercier particulièrement Sylvie Ballatore, Sylvie Baranowski, Stéphanie et Marjorie pour leur sincérité, leur générosité et leur constante bonne humeur.

Je ne peux conclure sans remercier Franck dont l'amour, l'attention et la confiance m'ont soutenu pendant ces 6 années. Tu ne sais pas à quel point cela compte pour moi.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PARTIE 1 : LE MEDICAMENT – ASPECTS REGLEMENTAIRES 4

I. DEFINITION ET SPECIFICITE 4

A. Définition légale générale du médicament 4

B. Définition particulière du médicament vétérinaire 4

II. DELIVRANCE DU MEDICAMENT VETERINAIRE 5

A. Personnes habilitées - Loi du 29 Mai 1975 5

B. Médicaments non exonérés 6

1) La prescription 6

2) Principe de la cascade 7

3) Cas particulier des médicaments stupéfiants à usage humain 9

C. Médicaments exonérés 10

PARTIE 2 : SPECIFICITES DES CARNIVORES DOMESTIQUES ..13

I. SPECIFICITES ENTRE LES INDIVIDUS 13

A. Particularités inter-espèces 13

B. Particularités intra-espèces 14

II. PARTICULARITES DU CHIEN 15

A. Généralités 15

B. Métabolisme digestif du chien 16

C. Chiens à mutation MDR1 17

1) Races prédisposées 17

2) Mécanisme 18

3) Gestion de la mutation 19

III. PARTICULARITES DU CHAT 19

A. Généralités 19

B. Métabolisme du chat 20

C. Déficience en glucuronyl-transférase 21

IV. ADMINISTRATION DES DIFFERENTES FORMES GALENIQUES 22

A. Comprimés et gélules 22

B. Liquides *24*
C. Pommades cutanées *25*
D. Produits à usage ophtalmique *25*

PARTIE 3 : UTILISATIONS VETERINAIRES DE MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN 27

I. LES AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES 27
A. Les vomissements *27*
1) Physiopathologie 27
2) Etiologie des symptômes et signes d'appel 28
3) Conseils du pharmacien 28
4) Les traitements médicamenteux 29
a Les antiémétiques centraux 30
b Les anti-émétiques périphériques 31
B. Les diarrhées *32*
1) Physiopathologie 32
2) Etiologies des diarrhées 33
3) Conseils du pharmacien 34
4) Traitements médicamenteux 35
a Les modificateurs de la motricité 36
b Les pansements intestinaux 37
c Le traitement spécifique **:** anti-infectieux et antibiotiques 39
C. La constipation *41*
1) Physiopathologie 41
2) Etiologies de la constipation 41
3) Conseils du pharmacien 41
4) Traitements médicamenteux 42
a Les laxatifs rectaux 43
b Les laxatifs oraux 43

II. DES AFFECTIONS COMPORTEMENTALES 46
A. Le Mal des transports *46*
1) Physiopathologie 46
2) Symptômes et étiologies 46
3) Conseils du pharmacien 46
4) Traitements médicamenteux 48
a Les antihistaminiques H1 48
b Les antimuscariniques 49
B. Les Troubles de l'anxiété *50*

1) Physiopathologie 50
2) Etiologies et symptômes 51
a Les signes neurovégétatifs 51
b Les signes comportementaux 52
c Les signes de somatisation 52
3) Conseils du pharmacien 53
4) Traitements médicamenteux 53
a Les benzodiazépines : anxiolytiques de référence 54
b Les psychotropes modulateurs du système noradrénergique 55
c Les psychotropes modulateurs du système dopaminergique 56
d Les inhibiteurs de recapture des monoamines 57
e Les thymorégulateurs anticonvulsivants 59

PARTIE 4 : INTOXICATION CAUSEES PAR DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAINS 60

I. QUE FAIRE EN CAS D'URGENCE 60
A. Contacts d'urgence 60
1) Les centres anti-poisons 60
a Rôle des centres 60
b Contacter un centre anti-poison vétérinaire 62
2) Les Vétérinaires à contacter en cas d'urgence 62
a L'obligation de permanence de soins 62
b. Cliniques vétérinaires de garde et d'urgence 63
c Contact des cliniques 64
B. Premières réactions en cas d'intoxication 65
3) Recueil des informations en fonction du toxique 65
4) Traitement général des intoxications 65
a Traitement symptomatique : Réanimation des sujets gravement intoxiqués 66
b Traitement éliminatoire 67
c Fiche synthèse des traitements éliminatoires 69
II. MEDICAMENTS MIS EN CAUSE 72
A. Paracétamol 72
1) Circonstances des intoxications 72
2) Métabolisme du paracétamol 73
3) Mécanisme de l'intoxication : 74
4) Indications 75
5) Dose toxique selon l'espèce 76
6) Délai d'apparition et nature des symptômes 76
a Signes chez le chat 76

b Signes chez le chien ... 76
7) Traitement ... 77
a Traitement éliminatoire et traitement symptomatique ... 77
b Traitement spécifique de la Méthémoglobinisation ... 77
8) Evolution ... 78
9) Tableau récapitulatif ... 80
B. AINS : l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène ... 81
1) Circonstances des intoxications ... 81
2) Mécanisme général de l'Inflammation ... 81
a La voie de la cyclo-oxygénase ... 82
b La voie de la lipo-oxygénase ... 83
3) Mécanisme d'action général des AINS : Inhibition de la cyclo-oxygénase ... 83
4) Indications des AINS chez les carnivores domestiques ... 84
a L'acide acétylsalicylique ... 84
b L'ibuprofène ... 84
5) Dose toxique selon l'espèce ... 85
a L'acide acétylsalicylique ... 85
b L'ibuprofène ... 85
6) Particularités des molécules ... 85
a L'acide acétylsalicylique ... 85
b L'ibuprofène ... 86
7) Délai d'apparition et nature des symptômes ... 86
8) Traitement spécifique ... 88
9) Evolution ... 88
a L'acide acétyl salicylique ... 89
b L'ibuprofène ... 89
10) Tableau récapitulatif ... 91
C. Les antidépresseurs tricycliques ... 93
1) Circonstances des intoxications ... 93
2) Mécanismes d'action ... 93
3) Mécanisme de toxicité ... 94
4) Dose toxique selon l'espèce ... 94
5) Indications ... 94
6) Délai d'apparition et nature des symptômes ... 95
7) Traitement ... 95
8) Evolution ... 96
9) Tableau récapitulatif ... 97
D. Les benzodiazépines ... 98
1) Circonstances des intoxications ... 98
2) Métabolisme des benzodiazépines ... 98

3) Mécanisme de la toxicité 99
4) Doses toxiques 99
5) Indications 100
6) Délai d'apparition et nature des signes cliniques 100
7) Traitement 101
8) Evolution 101
9) Tableau récapitulatif 102

PARTIE 5 : LES LIMITES DES CONNAISSANCES DU PHARMACIEN D'OFFICINE EN PHARMACIE VETERINAIRE 104

I. LA PLACE DU PHARMACIEN EN PHARMACIE VETERINAIRE : LE CONSEIL OFFICINAL 104
A. La délivrance à la suite d'une ordonnance 104
B. La délivrance à la suite d'un conseil et le rôle du pharmacien 105
II. LES SOURCES D'INFORMATIONS DU PHARMACIEN 106
A. Formation initiale : L'enseignement de la pharmacie vétérinaire 106
B. Les formations continues postuniversitaires 107
C. Autres points d'informations 108

CONCLUSION

Liste des Annexes

SERMENT DE GALIEN

Liste des Abréviations

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AIS : Anti Inflammatoire Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARS : Agence Régionale de Santé
Art. : article
ATU : Autorisation Temporaire d'utilisation
CAPAE-Ouest : Centre Antipoison Animal et Environnemental de l'Ouest
CNITV : Le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires
CRPM : Code Rural et de la Pêche Maritime
CSP : Code de la Santé Publique
CTZ : Chemoreceptor Trigger Zone
D.D.P.P : Direction Départementale de la Protection des Populations
DPC : Développement Professionnel Continu
E.N.V : Ecole Nationale Vétérinaire
G.A.B.A : Acide Gamma Amino-Butyrique
I.S.R.S : Inhibiteurs Sélectifs De Recapture De La Sérotonine
I.V : Intra Veineuse
LMD : Licence Master Doctorat
L.D.V: Laboratoire Départemental Vétérinaire
MICI : Maladies Inflammatoire du Côlon et de l'Intestin
NAC : N-Acétyl Cystéine
NAPQI : N-Acétyl Parabenzoquinone Imine
PACES : Première Année Commune d'Etude de Santé
PO : Prise Orale
SNC : Système Nerveux Central
S.N.P.V.O : Syndicat National de la Pharmacie Vétérinaire d'Officine
UGT : Uridinediphospho Glucuronyl Transférase

Liste des Tableaux

Tableau 1 Illustration des doses pour trois molécules chez l'enfant et l'animal 13
Tableau 2 Tableau récapitulatif de l'intoxication au paracétamol 80
Tableau 3 Tableau récapitulatif de l'intoxication à l'aspirine 91
Tableau 4 Tableau récapitulatif de l'intoxication à l'ibuprofène 92
Tableau 5 Tableau récapitulatif de l'intoxication aux antidépresseurs tricycliques 97
Tableau 6 Tableau récapitulatif de l'intoxication aux benzodiazépines 102
Tableau 7 Liste des DU pharmacie vétérinaire en France en 2017 107

Liste des Figures

Figure 1 Outil de sensibilisation des nouvelles règles de délivrance des médicaments vétérinaires 12
Figure 3: Exemple de pâte aromatisée 23
Figure 4: Exemple de lance pilule 24
Figure 6 ZYLKENE® Gélules ouvrables 75mg 47
Figure 7 RESCUE REMEDY PET® gouttes buvables 48
Figure 8 Métabolisme du paracétamol 73
Figure 9 Mécanisme de la toxicité du paracétamol 75
Figure 10 Outil de sensibilisation à la contre - indication du paracétamol chez le chat 79
Figure 11 Mécanisme du processus d'inflammation 82

Introduction

Le pharmacien est un professionnel de santé, placé en première position des ayants-droits pour la détention des médicaments à usage humains mais aussi des médicaments à usage vétérinaire.

Il est l'un des premiers contacts avec les patients et les propriétaires d'animaux car une discussion avec le pharmacien est plus facile d'accès. Il est donc logique qu'un certain nombre de questions lui soient posées.

Au cours de mes diverses expériences en officine, j'ai souvent remarqué que les informations que nous possédons concernant les animaux sont assez limitées. En effet, lors de mon cursus, le conseil vétérinaire était enseigné dans un seul module optionnel d'une vingtaine d'heures.

A l'officine, les questions telles que « Puis-je utiliser de l'Aspirine ou du Doliprane car mon chat a mal à la patte ? » ou « Mon chien a avalé mon traitement, que dois-je faire ? » ne sont pas rares.

Près d'un ménage sur deux possède un animal de compagnie, pour la plupart des chiens ou des chats.

Le rôle du pharmacien, sans outre passer celui du vétérinaire, est de guider le propriétaire pour adopter les bons réflexes suite à une ingestion de médicament non désirée et de le diriger vers les bons intervenants.

J'ai donc concentré mon travail sur l'étude des médicaments à usage humains utilisables en médecine vétérinaire et de certaines de leurs intoxications chez le chien et le chat.

Pour cela, nous allons tout d'abord étudier les différences entre médicaments humains et vétérinaires et présenter les spécificités des carnivores domestiques.

Puis nous développerons quelques cas d'utilisations possibles des médicaments humains ainsi que les intoxications médicamenteuses les plus fréquentes.

Enfin, nous ferons un bilan des connaissances du pharmacien d'officine et des sources d'information qui sont mises à sa disposition.

Partie 1 : Le Médicament – Aspects règlementaires

I. Définition et spécificité

A. Définition légale générale du médicament

Dans le Code de la Santé Publique (CSP), l'article L.5111-1 donne la définition générale d'un médicament : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ». Le médicament peut ainsi être défini par sa substance, c'est-à-dire par des matières premières, organisées en préparations, seules ou en association avec plusieurs composants, et présentées sous une forme galénique particulière relevant d'opérations de nature pharmaceutique.

« Ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. ».

Suivant cette définition, le médicament vétérinaire se définit logiquement comme étant un médicament destiné à l'animal (article L.5141-1).

L'article L.5111-2 du CSP donne une définition de la spécialité pharmaceutique qui est la présentation la plus courante de médicament vétérinaire : « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. » La spécialité vétérinaire étant celle destinée à l'animal (article L.5141-1) (1 ; 2).

B. Définition particulière du médicament vétérinaire

L'article L. 5141-2 définit des catégories spécifiques de médicaments vétérinaires, dont certaines qui pourront être délivrées à l'officine.

- Médicament vétérinaire antiparasitaire :

Il s'agit de « tout produit antiparasitaire à usage vétérinaire. ». C'est une part importante des ventes de médicaments vétérinaires en officine car délivrables sans ordonnance pour une majorité d'entre eux par exonérations, lorsqu'il s'agit d'antiparasitaires externes.

- Médicament générique vétérinaire :

Encore peu fréquent il y a quelques années, leur nombre s'accroît rapidement par le jeu des concurrences entre laboratoires. Tout comme le médicament générique à usage humain, celui-ci définit un médicament vétérinaire ayant « (...) la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique qu'un médicament vétérinaire dit de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

- Préparation extemporanée vétérinaire :

« Tout médicament vétérinaire qui est préparé au moment de son utilisation » est une préparation extemporanée. Elle peut être réalisée par le vétérinaire (magistrale), ou à l'officine (officinale) : «Toute préparation extemporanée vétérinaire réalisée selon une prescription destinée à un animal» qui représente un exemple de collaboration entre vétérinaire et pharmacien et qui sera ordonnancé. Une demande courante de préparation officinale vétérinaire est celle du reconditionnement de médicament afin de faire correspondre les posologies aux tailles très variables d'animaux traités. La préparation doit être pratiquée par un ayant-droit, le pharmacien d'officine par exemple, et réalisée en conformité avec des bonnes pratiques de préparation dont les principes sont fixés par décision de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) (article L 5143-1 du CSP).

Ces règles de bonnes pratiques s'inscrivent dans un cadre général d'assurance de la qualité du médicament vétérinaire et définissent sous forme de recommandations les conditions générales de réalisation de cette catégorie de médicaments (1 ; 3).

II. Délivrance du Médicament vétérinaire

A. Personnes habilitées - Loi du 29 Mai 1975

Depuis la réglementation de l'exercice de la pharmacie vétérinaire la loi n°75-409 du 29 mai 1975, le monopole pharmaceutique est partagé entre les pharmaciens d'officine titulaires

d'une officine, les vétérinaires titulaires d'un doctorat en médecine vétérinaire et certains groupements agréés de producteurs pour les animaux d'élevage (5).
Le pharmacien est placé en première position des ayants-droits pour la détention des médicaments vétérinaires. Le décret n°2007-596 du 24 avril 2007 renforce la place du pharmacien comme acteur dans le circuit de la délivrance du médicament vétérinaire. Il doit être le spécialiste du médicament vétérinaire autant que celui du médicament humain.

Le vétérinaire peut délivrer les médicaments vétérinaires mais à deux conditions :

- La délivrance au détail et aux animaux dont il assure personnellement les soins ou les animaux dont la surveillance sanitaire et leurs soins leur sont régulièrement confiés.
- Le vétérinaire a l'obligation de remettre une ordonnance au propriétaire qui le demande, afin qu'il ait le choix du dispensateur du médicament.

L'article L5143-6 du CSP énonce que certains groupements agréés peuvent détenir et délivrer à leurs membres des médicaments vétérinaires, à l'exception de ceux qui contiennent les substances qui font l'objet d'obligations particulières, décrites dans l'article L5144-1. L'article L5143-8 précise que « l'acquisition, la détention et la délivrance des médicaments vétérinaires détenus par les groupements doivent être faites sous le contrôle d'un vétérinaire ou d'un pharmacien participant effectivement à la direction technique du groupement ».

B. Médicaments non exonérés

1) La prescription

L'article L5143-5 rappelle que la rédaction d'une ordonnance à remettre obligatoirement à l'utilisateur du médicament n'est explicitement prévue que pour lui permettre de se faire délivrer des médicaments vétérinaires soit (6) :

- visés par les dispositions de l'article L. 5144-1 (notamment les médicaments sur liste I et II) à l'exception notable des substances vénéneuses dites à doses exonérées,
- contenant une substance active dont l'usage vétérinaire est autorisé depuis moins de cinq ans,

- issus d'une préparation extemporanée,
- visés à l'article L. 5143-4, démarche de prescription dites en cascade, définit ci-dessous.

La délivrance est obligatoirement effectuée par un ayant droit, dont le pharmacien d'officine fait partie.

2) Principe de la cascade

Le développement de nouveaux médicaments vétérinaires jusqu'à l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) demande un investissement important de la part des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires. Il en résulte que le vétérinaire est confronté sur le terrain à des problèmes de disponibilité et ne dispose pas toujours de médicaments vétérinaires possédant une AMM pour toutes les pathologies auxquelles il est confronté chez toutes les espèces animales qu'il est amené à soigner.
Des dispositions particulières de prescription incombent aux vétérinaires, qui doivent être connues également par les pharmaciens en vue de la délivrance des différentes catégories de médicaments.

- **Implication du vétérinaire dans le principe de la cascade** (4)

La liberté de prescription du vétérinaire est régie par un texte déclinant hiérarchiquement des priorités de prescription, selon une logique de cascade. Il s'agit de l'article L .5143-4 du CSP.

Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée c'est à dire possédant une AMM, ATU (Autorisation Temporaire d'utilisation), une autorisation d'importation ou un enregistrement dans le cas des médicaments homéopathiques.
Ces autorisations sont accordées suite à l'évaluation d'un dossier scientifique assurant la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament. Le vétérinaire peut ainsi utiliser le médicament en toute sécurité.

Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié n'est disponible, le vétérinaire peut

prescrire les médicaments suivants :

1° Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente.

2° Si le médicament mentionné au 1° n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique.

3° Si les médicaments mentionnés aux 1° et 2° n'existent pas :

a) Soit un médicament autorisé pour l'usage humain

b) Soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre état membre, pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente.

4° A défaut des médicaments mentionnés aux 1°, 2° et 3°, une préparation magistrale vétérinaire. Les médicaments mentionnés aux 1°, 2°, 3° et 4° ci-dessus sont administrés soit par le vétérinaire soit, sous la responsabilité personnelle de ce dernier, par le détenteur des animaux, dans le respect de la prescription du vétérinaire.

- **<u>Implication du pharmacien dans le principe de la cascade</u>**

Lorsqu'il s'agit de la délivrance de médicament humain, le pharmacien est le seul autorisé à délivrer ce type de produit. Le vétérinaire peut néanmoins s'approvisionner, en médicament à usage humain, chez son pharmacien et sous certaines conditions.

La commande est réalisée à titre d'usage professionnels en vu d'une administration à l'animal, directement effectuée par lui-même au cours de ses actes de médecine. Le vétérinaire doit rédiger une ordonnance en indiquant lisiblement les mentions suivantes :

- Le nom, la qualité, le numéro d'inscription à l'ordre et la signature du vétérinaire ainsi que l'adresse de la clinique et la date de commande
- La dénomination du médicament et la quantité commandée
- La mention « usage professionnel »

3) Cas particulier des médicaments stupéfiants à usage humain

La délivrance au vétérinaire d'une **commande à usage professionnel** pour les médicaments à usage humain classés dans la catégorie des stupéfiants, se fait par l'intermédiaire d'une ordonnance sécurisée (art. R 5132-5 du CSP) dont le double est conservé 3 ans par le pharmacien et la quantité commandée est limitée à 10 unités thérapeutiques comme provision pour soins urgents (art. R 5132-31) (7).

La prescription ne peut se faire pour une durée de traitement supérieure à 28 jours et selon des conditions définies. La délivrance fractionnée peut être obligatoire et le renouvellement de la prescription est interdit.

Un relevé trimestriel des délivrances pour usage professionnels est adressé à l'ARS (Agence Régionale de santé) dont relève le pharmacien.

Toute entrée ou sortie de ces substances chez le vétérinaire doit être consignée sur un registre spécial, dans les conditions prévues par la réglementation.

La détention doit se faire dans des armoires ou des locaux fermés à clef, munis d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée contre toute tentative d'effraction, qui ne contiennent rien d'autre (article R 5132-80 et arrêté du 22 février 1990 relatif à la détention des stupéfiants).

Dans le cas de **l'administration par le vétérinaire**, le décret prescription-délivrance n°2007-596 du 24 avril 2007 oblige celui-ci à établir une ordonnance pour les médicaments qu'il administre lui-même (anesthésiques, solutés, antibiotiques, anti-inflammatoires, ...) y compris aux animaux de compagnie (art. R 5141-111).

La particularité des analgésiques stupéfiants est que l'ordonnance doit être "sécurisée" (art. R 5132-5) (7).

Pour éviter que celle-ci ne puisse servir à une éventuelle délivrance secondaire frauduleuse, le vétérinaire peut indiquer la mention : *"Médicaments administrés ce jour par mes soins*". Aucune délivrance de ces médicaments n'est possible au public par le vétérinaire.

Les médicaments stupéfiants à usage humain sont le Fentanyl en patch transdermique *(DUROGESIC®)* et Morphine (chlorhydrate) injectable *(MORPHINE AGUETTANT®, MORPHINE COOPER®, MORPHINE LAVOISIER®, MORPHINE RENAUDIN®)*.

Dans le cas de prescription de stupéfiants pour une dispensation par le pharmacien et **une administration par le propriétaire de l'animal**, cette prescription ne concerne que les médicaments stupéfiants humains pour un traitement d'une durée maximale de 28 jours (art. R 5132-30) et doit être effectuée sur ordonnance sécurisée.
Exemple : antalgiques opioïdes morphiniques par voie orale : morphine (sulfate) forme orale : *(ACTISKENAN®, MOSCONTIN®, ORAMORPH®, SEVREDOL®, SKENAN®)*

Pour les médicaments humains stupéfiants à prescription restreinte, selon l'article 5121-122 du CSP et mentionnés dans l'annexe de l'arrêté du 29 octobre 2009, seul le vétérinaire est autorisé à les administrer et leur approvisionnement se fait auprès des établissements pharmaceutiques détenteurs de l'AMM autorisé des titres 1-6-9-12 et 14 de l'article R 5124-44 (8).

Il s'agit de médicaments ou substances de médecine humaine, qui pour la plupart ne sont pas disponibles en pharmacie, qui sont réservés en principe à l'usage hospitalier, et dont la prescription est réservée aux praticiens hospitaliers.

Certains de ces produits, qui ont été regroupés sur une liste dite « restreinte », peuvent être utilisés en médecine vétérinaire et sont autorisés à tous les vétérinaires pour quelques uns d'entre eux et aux seules cliniques et centres hospitaliers vétérinaires pour les autres.
Ils ne peuvent être utilisés que par les vétérinaires eux-mêmes, à titre professionnel et uniquement sur des animaux qui sont exclus de la filière bouchère, sauf s'ils figurent également sur la liste des 71 substances « essentielles ».

Dans le cas des dérivés opioïdes, le tramadol *(TOPALGIC®)* n'est pas considéré comme stupéfiant mais appartient à la liste I des substances vénéneuse donc la prescription se fera sur ordonnance "classique".

C. Médicaments exonérés

Lorsque la délivrance d'un médicament n'est pas soumise à prescription, on dit qu'il s'agit d'une délivrance exonérée ou libre, c'est-à-dire sans présentation d'une ordonnance. Les

médicaments pouvant être délivrés sans prescription lorsqu'ils ne contiennent pas de substance dans la liste I ou dans la liste II ou comme stupéfiants. L'article R5132-2 prévoit également que les médicaments vétérinaires contenant des substances classées qu'ils renferment à des doses ou concentration dites exonérées (6 ; 7).

Depuis l'arrêté du 24 avril 2012, modifié par celui du 8 août 2012, la liste des médicaments sur liste I et II exonérés pour animaux de compagnies se limitent à (voir Annexe 1) (6 ; 8) :

- L'ésérine *FELIGASTRYL®*
- La butopiprine *FELITUSSYL®*
- La dompéridone *MOTILLIUM VET®*
- 8 substances antiparasitaires internes : fébantel, fenbendazole, lévamizole, mébendazole, niclosamide, oxbendazole et praziquantel soit presque tous les vermifuges.
- Les antiparasitaires externes destinés aux traitements externes des animaux de compagnie ; ils peuvent être détenus et vendus par des non ayants droit, sans exclusive (article L 5143-2).

Font exception à cette liberté de vente, ceux qui sont soumis à prescription obligatoire d'un vétérinaire ou dont l'AMM précise qu'ils ne doivent pas être appliqué en l'état sur l'animal. Toutes les substances et spécialités auparavant exonérées tels que les pilules contraceptives, pommades avec corticoïdes ou antibiotique, dérivés mercuriaux et arsenicaux nécessitent depuis le 11 mai 2012, une prescription vétérinaire (6 ; 7).

Figure 1 Outil de sensibilisation des nouvelles règles de délivrance des médicaments vétérinaires (Source Le Point vétérinaire)

Partie 2 : Spécificités des carnivores domestiques

I. Spécificités entre les individus

A. Particularités inter-espèces

Afin de pouvoir étudier l'action des médicaments humains sur les animaux, il nous faut étudier les différentes spécificités du modèle animal.

La pharmacologie des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires est sensiblement similaire. De nombreuses molécules utilisées en médecine humaine sont également retrouvées dans les médicaments vétérinaires.

Rappelons aussi que les molécules retenues pour un usage humain ont été testées tout d'abord chez l'animal notamment chez les rongeurs, le chien et le singe et qu'un médicament toxique pour l'animal ne sera pas administré au stade des investigations cliniques pour l'Homme.

Bien qu'il existe une certaine concordance entre les effets observés chez l'Homme et ceux chez l'animal, des différences existent et l'extrapolation des données sur l'Homme n'est pas toujours possible et représentative du modèle animal.

En effet, ces études ne permettent pas de mettre en évidence les variations inter-espèces, les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, de même que la sensibilité d'une espèce à des effets toxiques particuliers.

La tendance voudrait que les dosages applicables à l'animal se calcule de la même manière que les dosages utilisés chez l'enfant, c'est à dire en fonction du poids. Dans le tableau ci dessous, observons trois exemples où la dose enfant et dose animale sont très différentes (14 ; 15 ; 16).

Molécules	**Dosage enfant**	**Dosage chez l'animal**
Ibuprofène	30 mg/kg/j	5-10 mg/kg/j
Amoxicilline	80 mg/kg/j	20 mg/kg/j en 2 prises
Insuline	0,6-0,9 UI/kg /j	0,5 UI/kg/j pour le chat 1 UI/ kg/j pour le chien

Tableau 1 Illustration des doses pour trois molécules chez l'enfant et l'animal (14 ;15 ;16)

La physiologie de l'animal est donc à prendre en compte avant la délivrance d'un médicament. Cela implique une grande vigilance de la part du pharmacien lors de la délivrance d'un médicament humain destiné à être utilisé chez l'animal.

B. Particularités intra-espèces

Sans compter les différences métaboliques et physiologiques qui peuvent exister entre les espèces, d'autres facteurs sont à prendre en compte afin d'étudier les effets d'une molécule vis à vis d'animaux d'une même espèce.

Il existe des facteurs inhérents à l'animal :

- La physiologie de l'animal : son âge dicte le développement ou non de ses organes, comme le rein, qui va influer sur le métabolisme du médicament.
- L'état pathologique : les diverses lésions organiques qu'elles soient rénales, hépatiques, cardiaques ou cérébrales pourront comme chez l'Homme augmenter la sensibilité de l'animal aux médicaments.

Il existe aussi des facteurs extérieurs à l'animal :

- La nature du principe actif : un médicament à indice thérapeutique étroit (exemple de la digoxine) (13)
- Les excipients qui peuvent être toxique : par exemple, l'acide benzoïque chez le chat qui par son déficit en glucuronyl transférase aura une accumulation des toxiques dans son organisme. Ce déficit sera expliqué plus en détail dans la sous-partie consacrée aux particularités du chat. (21 ; 22)

Les différences entre deux espèces différentes mais aussi entre individus d'une même espèce sont à prendre en compte lors de la délivrance d'un médicament chez les carnivores domestiques.
La nature et l'intensité des effets indésirables chez un individu peut différer chez un autre individu. Il est donc indispensable que le propriétaire de l'animal soit informé pour une administration correcte du médicament.

Il est du rôle du pharmacien, en coopération avec le vétérinaire, de transmettre les informations claires et détaillées sur les modalités d'administration, les possibles effets indésirables et les symptômes d'intoxication lors de la délivrance de médicaments humains.

Le but de la partie suivante est de mettre en évidence les différences physiologiques à prendre en compte lors de la délivrance de médicaments humains à visée vétérinaire.

II. Particularités du Chien

A. Généralités

Le chien (*Canis lupus familiaris* en latin) est la première espèce animale à avoir été domestiquée par l'Homme pour l'usage de la chasse puis a été utilisé à la fois comme animal de travail et animal de compagnie.
Selon les pays, des vaccins peuvent être obligatoire et certains types de chien, jugés dangereux, sont soumis à des restrictions.
Le chien est généralement soumis aux différentes législations sur les carnivores domestiques. C'est le cas en Europe, où sa circulation est facilitée grâce à l'instauration du passeport européen pour animal de compagnie (23).

<u>Constantes physiologiques</u>

- Température interne : 38,5°C (37,7 à 38°C pour le husky)
- Fréquence cardiaque : 70 à 120 battements/ min
- Fréquence respiratoire : 15 à 30 mouvements/ min
- Reproduction :
    - Age moyen de la puberté chez le mâle : 7 à 10 mois
    - Age moyen de la puberté chez la femelle : 6 à 12 mois

B. Métabolisme digestif du chien

A la différence de l'Homme, le chien ne possède pas d'amylase salivaire, enzyme qui chez l'Homme, fait débuter la dégradation des aliments dans la bouche. Le phénomène de digestion commence donc dans l'estomac chez le chien.
La salive du chien, à la différence de celle de l'Homme, contient du mucus : substance visqueuse qui protège le pharynx lors de la descente des aliments vers l'œsophage mais dépourvu d'amylase et de cellulose.

L'amylase, enzyme permettant d'améliorer le travail de la digestion des hydrates de carbone riche en amidon, est produite chez le chien par le pancréas. Plus la consommation d'hydrates de carbone est importante, plus le pancréas du chien est sollicité. Le corps du chien n'est donc adapté que pour l'ingestion de petite quantité d'hydrates de carbone. La digestion est facilitée lorsqu'une cuisson à plus 100°C est appliquée, rendant les hydrates de carbone plus digestes mais ne dispense pas la surproduction du pancréas en amylase.
Si le chien ingère une grande quantité de glucides non transformés, cela ralenti le processus digestif de l'animal. Les aliments vont stagner et fermenter pendant de longues heures dans l'intestin grêle. L'excès de glucides surtout les glucides complexes riches en amidon sont, à court terme, de troubles du transit (flatulences, diarrhées) et à plus long terme, des pancréatites et insuffisances pancréatiques.

La cellulase, qui participe à la dégradation des légumes crus. En l'absence de cette enzyme, l'ingestion d'herbes et de légumes entiers crus provoque des vomissements au chien. Pour que le chien les digère, il faut que les parois de cellulose soient cuites ou broyées.

La flore intestinale du chien est beaucoup moins dense que celle de l'Homme (10 000 bactéries par gramme contre 10 000 000 bactéries par gramme pour l'Homme). En effet, le chien est carnivore alors que l'Homme est omnivore. L'estomac effectue la majorité de la digestion chez le chien, l'intestin n'a donc pas besoin de savoir traiter une grande variété d'aliments. La flore intestinale peut s'adapter mais lentement. Les changements d'alimentation du chien doivent donc s'effectuer progressivement.

Le chien n'est pas strictement carnivore pour autant. D'un point de vu physiologique, le chien pourrait être nourri en carnivore strict comme un loup car le chien est une sous-espèce du loup. Cependant, après avoir été domestiqué pendant 12 millénaires, les capacités digestives du chien ont évolué en relation avec ses habitudes alimentaires. Il est donc considéré comme un carnivore « non strict » contrairement au chat et au loup (17).

La physiologie digestive influe sur les modalités d'absorption d'un médicament. Cependant, la nature du principe actif et la forme galénique du médicament influent grandement sur l'absorption de celui-ci. Chez le chien, il sera important de rappeler que la prise des médicaments gastro-résistants se fait à jeun. Le délai de mise à jeun chez le chien est de 6-8h pour une nourriture humide et de 16 à 18h pour une nourriture sèche (17).

C. Chiens à mutation MDR1

Une mutation s'est produite dans le gène MDR1 vers le milieu du 18ème siècle chez un chien de berger appartenant à la famille de chiens qui donnera plus-tard naissance au Colley. Cette mutation du gène MDR1 engendre des anomalies dans le métabolisme de certains médicaments.

1) Races prédisposées

Les races prédisposées à la mutation MDR1 sont les chiens de bergers et concerne aujourd'hui onze races : Colley (poil long et poil court), Berger Australien (et miniature), Shetland, Berger Blanc Suisse, English Shepherd, Bobtail, Longhaired Whippet, McNab, Silken Windhound, Wäller et, dans une moindre mesure, le Border Collie (19).

Figure 2 Colley à poil long et Colley à poil court (siteduchien.com)

2) Mécanisme

Le gène MDR1, abréviation de *Multi Drug Resistance*, synthétise une protéine qui est fortement exprimée dans les cellules endothéliales qui tapissent les capillaires cérébraux du côté du flux sanguin. Ils sont les composants essentiels de cette barrière. Cette protéine, la glycoprotéine-P, protège l'intégrité du système nerveux central (SNC) en s'opposant à la pénétration de nombreux médicaments dans le cerveau. La glycoprotéine-P est exprimée dans d'autres zones de l'organisme : la muqueuse intestinale où elle contribue à réduire l'absorption de xénobiotiques à partir du tractus gastro-intestinal, le foie ou les reins, favorisant l'élimination de substances toxiques endogènes et exogènes par l'urine et la bile.

Cette protéine assure le transport dans l'organisme de nombreuses molécules médicamenteuses :

- Antiparasitaires : famille des avermectines et des milbémycines utilisés notamment dans le traitement contre la gale ;
- Anti-tumoraux : doxorubicine, vinblastine, vincristine ;
- Anti-diarrhéiques : lopéramide, acépromazine.

Il s'ensuit, chez les chiens porteurs de la mutation, une augmentation de l'absorption par le SNC d'un certain nombre de molécules chimiques entrainant une augmentation de leurs effets indésirables caractéristiques d'un surdosage (annexe 2). Les signes cliniques apparaissent dans les 48 h après ingestion des médicaments cités ci-dessus. Ils peuvent se traduire par des troubles :

- du système nerveux central très fréquents (prostration, coma), locomoteurs (ataxie, paralysie), stimulation neuromusculaire.
- oculaires : mydriase, cécité
- digestifs : hyper salivation, vomissements, régurgitations, anorexie (19).

3) Gestion de la mutation

En cas d'accident, il s'agit d'une urgence vétérinaire. Il n'existe pas d'antidote efficace aux avermectines. Le traitement repose sur l'administration répétée de charbon végétal activé, la nutrition assistée, une réhydratation adaptée et parfois (en cas de coma) une ventilation mécanique.

le lopéramide est commercialisé en tant que médicament humain sous le nom d'*IMODIUM®* et en médecine vétérinaire sous le nom de *LOPERAL®* . La naloxone est un antidote.

Au niveau de la prévention, un prélèvement buccal ou sanguin envoyé par courrier à l'un des deux laboratoires proposant le dépistage en France permet de déterminer le profil MDR1 de l'animal. Le résultat est connu une quinzaine de jours plus tard (19).

Les deux laboratoires sont :

Genindexe - Laboratoire d'Analyses Génétiques
6, rue des sports
17000 LA ROCHELLE
Tél : 05.46.30.69.66

Antagène
2, allée des séquoias
69760 LIMONEST
Tél : 04.37.49.90.03

III. Particularités du Chat

A. Généralités

Le chat domestique *Felis silvestris catus* est une sous-espèce issue de la domestication du chat sauvage, mammifère carnivore de la famille des félidés. Les premières domestications auraient eu lieu il y a 8000 à 10 000 ans au Néolithique, époque correspondant au début de la

culture des céréales et donc à l'engorgement de réserves susceptibles d'être attaquées par des rongeurs. Le chat devint alors utile à l'Homme (20).

Constantes physiologiques

- Température interne : 37,8 à 39,2°C avec une moyenne de 38,5°C
- Fréquence cardiaque : 110 à 140 battements / min
- Fréquence respiratoire : 20 à 24 mouvements / min
- Reproduction :
    - Age moyen de la puberté chez le mâle : 6 à 10 mois
    - Age moyen de la puberté chez la femelle : 6 à 12 mois
    - Chaleur : tous les 14 à 19 jours de janvier à début novembre pendant 10 à 12 jours selon les saisons.
    - La gestation dure entre 60 à 67 jours.

B. Métabolisme du chat

Le chat est un carnivore strict. Il ne possède pas les enzymes qui dégradent les végétaux et les sucres. Les chatons possèdent la lactase, enzyme permettant de dégrader le lactose contenu dans le lait. Cette enzyme disparaît après le sevrage. Tous les chats adultes ne sont pas intolérants au lait mais la majorité le sont. Contrairement à la pensée commune, une ingestion de 40 mL de lait par jour pour un chat moyen peut causer des troubles digestifs tels que des diarrhées (18).

Le chat possède des caractéristiques spécifiques au niveau de l'appareil respiratoire. En effet, le chat possède une musculature des voies respiratoires riche en fibres lisses alors qu'elle est assez pauvre chez le chien. Le chat est ainsi plus sensibles aux broncho-dilatateurs β2 mimétiques stimulants administrés par aérosols que le chien.

C. Déficience en glucuronyl-transférase

Le système métabolique du chat présente des différences par rapport à l'Homme ou même par rapport au chien, notamment liées aux biotransformations des médicaments.
Les réactions enzymatiques de biotransformations sont régies, pour la plupart des médicaments en 3 phases :

- Phase I : Fonctionnalisation (oxydation, réduction et hydrolyse)
- Phase II : Conjugaison
- Phase III : Transport en vue d'élimination

Il n'existe pas de différences significatives pour la phase I.
Au niveau de la phase II, les **glucuronyl-transférases,** enzymes responsables de la glucuronoconjugaison, réaction principale, sont déficientes chez le chat. Cette déficience explique la différence majeure entre le métabolisme du chat par rapport à celui de l'humain.
La toxicité des molécules comme le paracétamol (*DOLIPRANE®*), l'acide acétylsalicylique (*ASPIRINE®),* l'acide benzoïque souvent utilisé comme excipient et les phenicolés est accrue chez le chat.
L'animal ayant ingéré ce type de molécules utilisent d'autres voies de métabolisation. Mais celles-ci sont moins efficaces. Cela entraine des retards d'élimination avec un allongement de leur demi-vie et de leur durée d'action (21 ; 22 ; 35), augmente leur toxicité ou peut aboutir à des métabolites toxiques (méthémoglobinémie lors de l'ingestion du paracétamol). Aussi l'emploi du paracétamol est prohibé chez le chat et l'aspirine, présentant un intérêt en médecine féline, peut être utilisé mais à des doses réduites. Ces toxicités seront étudiées en partie 4.

Les réactions d'élimination de la phase III sont, pour les carnivores domestiques et pour l'humain, majoritairement urinaire et hépatique. Des différences de demi-vie d'élimination existent et varient en fonction des molécules. Par exemple, elle est beaucoup plus courte chez les carnivores domestiques pour les benzodiazépines dus au faible volume de distribution. Cependant elle est plus longue dans le cas de l'*ASPIRINE®* et l'ibuprofène majoritairement dus à la lenteur du métabolisme du chat.

Ces variabilités impliquent une plus grande vigilance de la part du pharmacien lors de la délivrance d'un médicament humain destiné à être utilisé chez l'animal. Chaque délivrance devient spécifique et ne s'appuie pas seulement sur ses connaissances en matière de médication humaine, malgré la similitude des molécules utilisées, mais elle doit être appliquée au modèle animal avec des connaissances appropriées.

IV. Administration des différentes formes galéniques

Généralement, il faudra donner le médicament dans un environnement calme. Il faut impérativement récompenser l'animal après la prise : le féliciter, le caresser ou lui donner une friandise. L'animal fera ainsi le rapprochement « médicament = récompense » (23).

A. Comprimés et gélules

Alors que certains médicaments vétérinaires existent sous forme de friandises pour les animaux difficiles, les médicaments humains doivent être administrés directement ou avec certains artifices.

Il en existe plusieurs types : comprimés sécables ou non, gélules, comprimés appétants ou non, comprimés à mâcher ou à avaler.

<u>Méthode pour administrer un comprimé chez l'animal</u>

- Administrer un comprimé seul

Si l'on est à deux, la première personne tient l'animal, la seconde lui donne le comprimé.

- Préparer le comprimé : nombre et dosage
- Placer une main sur la tête de l'animal, le pouce et le majeur se trouvant de part et d'autre du museau juste derrière les crocs. L'animal est donc amené à regarder le plafond. Si on est droitier on utilise son bras gauche pour cela.
- De l'autre main, abaisser la mâchoire inférieure en plaçant le majeur sur les incisives (tout en tenant le comprimé entre le pouce et l'index)

- Placer le comprimé dans le fond de la gueule et refermer tout de suite les mâchoires, tout en gardant la tête légèrement orientée vers le plafond.
- Masser tout doucement le cou et le somment du crâne pour détendre l'animal jusqu'à ce qu'il déglutisse.
- Puis terminer par une récompense.

Si les tentatives restent infructueuses, on peut enrober le comprimé dans un peu de beurre ou une boulette de viande avant de le faire avaler (23).

➢ Les dispositifs aidant à administrer un comprimé

L'administration d'un comprimé à un chien est plus simple que le chat. En effet ce dernier est muni de dents très pointues rendant le risque de morsure plus élevé que chez le chien.
Il existe des dispositifs pour faciliter l'administration, tout deux disponibles chez le vétérinaire :

- **Observence®** : une friandise spécialement conçue vendue soit sous forme de barres fractionnables dans laquelle on enrobe les comprimés, soit sous forme de pâte.
  Une barre peut enrober environ 10 comprimés. Une faible quantité suffit.

Figure 3: Exemple de pâte aromatisée (source vetostore.com)

- **Lance pilule** : Il se présente comme une seringue dont le bout permet de bloquer un comprimé. Il est possible de l'utiliser pour administrer des médicaments sous forme liquide. Une fois le médicament en place, il suffit d'ouvrir la gueule du chat en appuyant sur les côtés de sa mâchoire puis d'insérer le lance-pilule de manière à placer l'embout au

fond de la gorge avant d'appuyer sur le piston. Le comprimé ou le liquide sera expulsé et le chat déglutira automatiquement.

Figure 4: Exemple de lance pilule (source vetostore.com)

A éviter :

- Diluer les comprimés dans de l'eau : l'animal ne le boira pas
- Casser les gélules diminue l'efficacité car les principes actifs sont dégradés par les enzymes gastriques.
- Mettre le comprimé sur le bout de la langue : l'animal le rejettera.
- Ne pas attendre que l'animal déglutisse pour le lâcher après lui avoir donné le comprimé.

B. Liquides

Il y a assez peu de préparation sous forme de sirop ou liquide à administrer aux animaux de compagnie parce que ce n'est pas forcément ce qu'il y a de plus pratique.

Comment faire ?

Ne pas verser le contenu sur la gamelle surtout les pansements digestifs, le chien ne le mangera pas. Il faut placer la quantité désirée dans une seringue doseuse sans aiguille et la placer à la commissure des lèvres en injectant doucement le produit. Puis en se plaçant derrière la tête de l'animal, on soulève doucement sa tête en arrière. La présence de la seringue dans la gueule et l'application de petits massages de la gorge entraînent un reflexe de mâchonnement qui amène l'animal à déglutir petit à petit le liquide injecté.

Cas du *PHOSPHALUVET®* (autres pansements digestifs) :

C'est un pansement digestif qui va tapisser l'estomac. Les autres traitements ne seront pas absorbés. Dans tous les cas, s'il y a plusieurs traitements, il faut toujours commencer par les comprimés, attendre une demi-heure puis administrer le *PHOSPHALUVET®* (et les autres pansements) et attendre quelques minutes avant de donner le repas.

C. Pommades cutanées

En général, il n'y a pas de problèmes pour les appliquer.

Toutefois, il faut veiller à certaines choses :

- L'appliquer sur la peau : le mieux est de couper ou tondre les poils autour de la plaie pour appliquer les pommades bien sur la peau et non sur les poils. Avant toute application la peau doit avoir été nettoyée pour retirer le sébum, les croûtes, les saletés qui pourraient interférer avec la pénétration de la pommade.
- Après l'application, il faudra bien vérifier que l'animal ne se lèche pas ou qu'il n'est pas en contact avec un autre animal pouvant le lécher ou avec un enfant pouvant toucher les parties traitées.
- Il peut donc être intéressant de le distraire après l'application en lui donnant son repas ou en l'emmenant faire une promenade (23).

D. Produits à usage ophtalmique

Nettoyage de l'œil

Il est important de bien nettoyer l'œil ou les yeux si les deux sont atteints avant application de tout collyre ou pommade ophtalmique.

On utilise du soluté salin stérile ou une association de borax et d'acide borique *(DACRYOSERUM®)* appliqué sur une compresse stérile. Le nettoyage à l'eau du robinet n'est pas adapté et le coton laisse parfois des fils.

Après avoir retiré les premières sécrétions, il faut changer de compresses et recommencer si les sécrétions sont abondantes. L'œil doit apparaître clair avant d'instiller le collyre.

Si les deux yeux sont atteints il faut changer de compresse entre les deux yeux.

Les flacons de lavage peuvent être conservés 4 semaines au maximum en les maintenant à l'abri de la lumière. Les flacons unidoses doivent être jetés après ouverture (même s'ils ne sont pas vides après utilisation).

Pommade ophtalmique

Elles sont le plus souvent utilisées en relais des collyres la nuit afin de permettre au propriétaire de dormir une nuit complète car les collyres doivent être instillés toutes les 4 à 6 h. Elles doivent être appliquées après nettoyage complet des sécrétions oculaires, en particulier en cas de sécrétions épaisses, muco-purulentes ou purulentes, car la pommade aura tendance à se mélanger aux sécrétions et à ne pas être efficace pour l'œil.
La pommade doit être appliquée dans le cul de sac conjonctival inférieur en abaissant légèrement la paupière inférieure. L'œil est ensuite refermé et massé doucement pour que la pommade s'étale bien. Il faut éviter que l'embout du tube de pommade touche l'œil et les sécrétions pour éviter toute contamination (23).

Partie 3 : Utilisations vétérinaires de médicaments à usage humain

Bien que la pharmacie vétérinaire couvre un domaine thérapeutique important, le nombre de spécialités reste faible par rapport à la thérapeutique humaine.

Certaines classes pharmacologiques sont peu ou pas représentées : **médicaments agissants sur le système nerveux central** et **actifs pour le système gastro-intestinal**. Pourtant, les propriétaires des animaux domestiques, soucieux du bien être de leurs compagnons à quatre pattes, exigent des solutions thérapeutiques fiables et efficaces.

Lorsque le principe actif n'existe pas en produit vétérinaire, le vétérinaire est parfois amené à prescrire des spécialités à usage humain par le principe de la cascade ou à prescrire des médicaments hors AMM.

Lorsqu'une prescription de médicament à usage humain est décidée, le pharmacien devient l'interlocuteur de choix pour la délivrance, le respect de l'ordonnance et la prévention des effets indésirables.

I. Les affections gastro-intestinales

A. Les vomissements

Le vomissement est un acte reflexe qui provoque l'élimination active et par la bouche du contenu digestif et plus particulièrement celui de l'estomac. Il ne doit pas être confondu avec la régurgitation qui est un rejet passif, c'est-à-dire sans contraction active de l'abdomen, de nourriture non digérée ou de salive. L'erreur de base consiste à considérer que tous les vomissements sont synonymes d'affections digestives. La prudence s'impose car des affections sérieuses peuvent se manifester par des vomissements (24).

1) Physiopathologie

Le vomissement est induit par la stimulation du centre du vomissement situé dans le bulbe rachidien. Cette neurotransmission implique la sérotonine et des récepteurs alpha-2-adrénergiques. A proximité du centre du vomissement proprement dit se situe la « *chemoreceptor trigger zone* » (CTZ) qui implique d'autres neuromédiateurs comme la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine , l'acétylcholine et des opiacés endogènes.

La neurotransmission des stimuli émanant du labyrinthe est assurée par l'acétylcholine et l'histamine. Ceci explique l'action antiémétique des antagonistes de ces neurotransmetteurs (27).

2) Etiologie des symptômes et signes d'appel

Les vomissements sont un symptôme peu spécifique et commun à de très nombreuses maladies telles que :

- Des affections gastriques et abdominales :
    - Gastrites (intoxications ou surcharges alimentaires, changement d'alimentation)
    - Maladies virales (parvovirose chez le chien, typhus chez le chat), infectieuses et parasitaires (ascaris, ténias, …)
    - Ulcère gastrique
    - Pancréatite
    - Obstruction et occlusions digestives
    - Certains cancers (en particulier digestif)

- Des maladies métaboliques (diabète sucré, insuffisance rénale…)
- Des maladies neurologiques :
    - Hypertension
    - Epilepsie
    - Stress, douleur, peur…
- Le mal des transports (qui seront étudié en fin de partie 3).

Un chien qui essaie de vomir sans y parvenir doit être présenté sans délai dans un service d'urgence. Il peut s'agir d'un syndrome dilatation-torsion d'estomac qui est une urgence majeure (28 ; 29).

3) Conseils du pharmacien

Il est important de conseiller au propriétaire de se munir de certaines informations : pouvoir préciser la fréquence, l'importance, l'ancienneté des vomissements mais aussi si les

vomissements surviennent dans des conditions particulières (changements de nourriture, fugue, ingestion de produits toxiques, …), prise de la température de l'animal.
Les conseils hygiéno-diététiques sont parfois primordiaux dans le traitement des vomissements. Si le chien qui vomit est adulte, en bonne santé, sans autre symptôme associé et non déshydraté, une diète hydrique (totale eau et aliments) de 24-48 h est à mettre en place. L'abreuvement ne sera repris que par petites quantités. Dans certains cas une diète plus prolongée peut-être néfaste. Il faut surveiller l'état général de l'animal. Si de la fièvre ou de nouveaux vomissements surviennent ou si l'état général se dégrade, une consultation d'urgence s'impose alors.
Il ne faut pas museler un animal qui vomit car il risquerait de s'étouffer.

Urgence vétérinaire : Quand l'état général de l'animal est affecté ou quand les manifestations digestives sont d'emblée graves ou prennent de l'ampleur, il faut renvoyer en urgence au diagnostic du vétérinaire. Tout cas de vomissement dangereux pour l'animal (aigu, avec sang ou selles dans les matières expulsées) doit être adressé au vétérinaire (30). Le risque principal est la déshydratation et l'hypokaliémie avec faiblesse musculaire.
Si la fièvre baisse et que l'état revient à la normale, il faut penser à reprendre le plan habituel de prévention : vermifuges, anti-puces, anti-tiques...

4) Les traitements médicamenteux

Les antiémétiques occupent une place importante et les médicaments à usage vétérinaire ne sont pas toujours suffisamment efficaces dans ce cas.
Les antiémétiques sont indiqués pour **traiter symptomatiquement** les vomissements, surtout quand ceux-ci sont profus et peuvent être la cause d'importantes pertes en fluides et en électrolytes, et entraîner des déséquilibres acido-basiques.
Les antiémétiques contrôlent les vomissements en ayant une action centrale ou périphérique. Les deux types d'action reposent le plus souvent sur un blocage des neurotransmetteurs au niveau des récepteurs.

Un des médicaments à usage vétérinaire le plus utilisés est le **maropitant** (*CERENIA®).* Il est indiqué dans la prévention et le traitement des vomissements chez le chien. Pour ceux induits par la chimiothérapie, l'usage du maropitant est plus efficace si l'administration se fait de

manière préventive. Les comprimés sont aussi indiqués dans la prévention des vomissements induits par le mal des transports (32).
Le traitement des vomissements se fera en association avec d'autres mesures d'accompagnement (contrôle diététique, fluidothérapie) et avec le traitement de la cause sous-jacente.

Chez le chat, la solution injectable est indiquée dans le traitement des vomissements, en association avec d'autres mesures d'accompagnement, ou dans la prévention des vomissements et pour la réduction des nausées, à l'exception de celles induites par le mal des transports.

Les antiémétiques à usage humain suivants sont abordés: les anticholinergiques, les phénothiazines, les antagonistes 5-HT3, les antihistaminiques H1, les cytoprotecteurs, le métoclopramide et le dompéridone.

a Les antiémétiques centraux

Les antiémétiques centraux agissent en bloquant les impulsions provenant des centres supérieurs et du centre du vomissement, et comprennent des anticholinergiques muscariniques, des anti dopaminergiques et des antihistaminiques.

i Les anticholinergiques

Les **anticholinergiques** tels que l'atropine ou l'hyoscine (scopolamine) bloquent les récepteurs muscariniques. En raison de leur action inhibitrice vis-à-vis de ces récepteurs, les anticholinergiques ont comme effet secondaire principal l'atonie du tractus gastro-intestinal. Leur efficacité antiémétique étant faible, ils sont peu utilisés pour cette indication.

ii Les phénothiazines

En médecine humaine, les **phénothiazines** sont indiquées dans le traitement des psychoses et dans certains syndromes comportant des hallucinations ou de l'agitation psychomotrice. En médecine vétérinaire, ces substances sont surtout utilisées pour leurs propriétés sédatives et antiémétiques, notamment dans le cas particulier du mal des transports.

A faibles doses, les phénothiazines inhibent les vomissements provenant du CTZ (médicaments, toxines, bactéries, urémie) grâce à leurs effets antidopaminergique et antihistaminergiques.

A plus fortes doses (certainement non pharmacologiques), leur effet anticholinergique agirait sur d'autres sites, et notamment sur le centre du vomissement.

L'acépromazine *(CALMIVET®)* est la seule phénothiazine commercialisée sous forme de médicament à usage vétérinaire, et dont l'usage est suffisamment documenté.

Les effets secondaires sont nombreux dont une hypotension, une sédation et des symptômes extrapyramidaux tels que trémulation et rigidité aux doses élevées. Ils sont à éviter chez les chiens agressifs car ont des propriétés de levée d'inhibition (23).

iii Le métoclopramide

Le **métoclopramide** (*PR1MPERAN®)* est un antiémétique à action centrale et périphérique. Outre son effet anti-émétique, le métoclopramide stimule la vidange gastrique et le péristaltisme intestinal sans influencer les sécrétions gastro-intestinales .

Chez le chien, la demi-vie plasmatique est d'environ 90 minutes. Les effets secondaires connus sont les modifications du comportement, aussi bien l'hyperactivité que la sédation, la désorientation, la stimulation de la sécrétion de prolactine (sécrétion lactée), l'hypotension temporaire.

Le métoclopramide est moins indiqué chez le chat. L'association du métoclopramide et des anti-muscariniques est contre-indiquée vu l'action antagoniste de ces substances (33).

iv Les antagonistes de la sérotonine

Les **antagonistes sérotoninergiques,** dont l'ondansétron *(ZOPHREN®)* et le granisétron (*KYTRILL®),* sont utilisés en médecine humaine comme antiémétiques dans le contexte de la chimiothérapie anti-cancéreuse. Ils sont très efficaces mais très onéreux pour un usage vétérinaire. Leur action repose principalement sur l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques dans le centre du vomissement, et surtout dans l'intestin (33).

b Les anti-émétiques périphériques

i Les prokinétiques

Les prokinétiques agissent comme des antiémétiques périphériques du fait de leur capacité à augmenter les mouvements de transit dans le tube digestif. En effet, les prokinétiques inhibent les vomissements en **empêchant l'atonie gastrique,** qui précède tout vomissement, et en **favorisant la vidange de l'estomac,** de sorte que le contenu gastrique qui pouvait provoquer les vomissements passe dans le duodénum.
Les prokinétiques principalement utilisés pour le contrôle des vomissements chez les animaux sont le métoclopramide et la dompéridone.

La **dompéridone** (*MOTILLIUM®)* est également un agent dopamino-bloquant périphérique. Elle passe peu la barrière hémato-encéphalique contrairement au métoclopramide qui a aussi une action centrale. La dompéridone est couramment utilisé chez le chien et le chat pour ses effets anti-émétiques et gastro-prokinétiques. En effet, elle augmente la vitesse de vidange de l'estomac et s'oppose aux reflux duodéno-gastro-oesophagien.
C'est un traitement symptomatique des vomissements et dyskinésies digestives notamment lors de gastrite, dyspepsie, insuffisance rénale chronique. Elle existe sous le nom de *MOTILUM VET®* en spécialité vétérinaire en comprimé dosé à 10 mg (27 ; 33).
Il est nécessaire d'utiliser avec prudence ce médicament car les chiens ayant une mutation du gène MDR1 tels que les Colleys y sont très sensibles et ont un potentiel de toxicité élevé (voir la partie 2 sur la mutation MDR1).

B. Les diarrhées

1) Physiopathologie

Les diarrhées aigues chez le chien se caractérisent par une augmentation de la fréquence et ou du volume des selles qui sont souvent plus liquides.
Le terme de colique est souvent employé à tort pour parler d'une diarrhée. La colique est une douleur perçue au niveau du ventre qui peut être d'origine digestive mais aussi rénale, lombaire, urinaire ou hépatique. La diarrhée est dite aigue lorsque sa durée n'excède pas quelques jours. Si elle dure plus de 15 jours, cette diarrhée est dite chronique (34).

2) Etiologies des diarrhées

Dans le cas des diarrhées hyper sécrétoires, les étiologies sont :

- Des entérotoxines bactériennes

Activation de sécrétion de facteur d'irritation de la muqueuse digestive.

- Des acides biliaires déconjugués, des acides gras hydroxylés
- Les médiateurs endocrines de l'inflammation

Dans le cas des diarrhées par altération de la perméabilité :

- Une infiltration de la muqueuse
- Une érosion de la muqueuse (virale, bactérienne, parasitaire, iatrogène)

Les virus (rotavirus, parvovirus, coronarovirus) ainsi que des bactéries comme les salmonelles, les campylobacters sont responsables de troubles digestifs. Dans certains cas, il existe des vaccins efficaces pour le parvovirus ou la maladie de Carré.

- Une altération de la surface de la muqueuse
- Une hypersensibilité (intolérance au lactose, gluten). Rappelons que ni le chien ni le chat adulte possèdent de lactases pour digérer le lait. De même pour les aliments riches en amidon et pas assez cuits comme les pommes de terre et les féculents.

Dans les cas des diarrhées osmotiques :

- Une surcharge alimentaire

Si l'animal mange trop ou mange des aliments peu digestibles (restes de tables, os, lait), il risque de présenter une diarrhée.

- Un changement brutal de la ration : dans le cas du chien, le tube digestif s'adapte moins bien que celui de l'humain. Si l'animal mange une alimentation qui lui convient, il n'est pas utile de changer. Cette diarrhée dite d'adaptation est fréquente chez le chiot lors du sevrage ou lors de changement brutal de son alimentation.
- Utilisation de laxatifs
- Une mal digestion : nutriment non assimilable
- Une malabsorption : déficit de transit du nutriment vers le courant circulaire via l'entérocyte (34).

3) Conseils du pharmacien

Le traitement symptomatique comporte plusieurs volets incluant la mise à la diète de l'animal, la restauration de la volémie (réhydratation orale ou parentérale) et l'administration de divers principes actifs.

Le traitement symptomatique permet une restauration des structures entérocytaires et le renouvellement des villosités nécessitant 3 jours en moyenne. L'absence d'aliments évite une éventuelle contamination bactérienne secondaire ainsi qu'un phénomène d'irritation mécanique susceptible d'aggraver les pertes liquidiennes. Une diète alimentaire de 24 à 48 heures est donc souhaitable. Il faut être attentif aux risques d'hypoglycémie chez les jeunes animaux ou dans les petites races.

L'alimentation joue un rôle fondamental dans le déclenchement et l'entretien de la diarrhée mais contribue également à la disparition de cette dernière sous certaines conditions. La diététique palliative passera donc par le respect des règles hygiéniques strictes.
La règle principale est une diète alimentaire de 24-48h, durée qui correspond au renouvellement des cellules du sommet des villosités. Elle ne s'impose que dans le cas des diarrhées aigues.
Dans les formes chroniques, sans lésions massives de la muqueuse, son intérêt est moindre, même si elle contribue à la restauration de l'intégrité de la muqueuse intestinale et au retour à un fonctionnement normal. Elle élimine les effets osmotiques dans la mesure où il n'y a plus de résidus mal digérés ou mal absorbés.
Néanmoins, elle a pour effet négatif de modifier les conditions d'environnement de la flore microbienne digestive, alors même que celle-ci n'est pas en cause dans le processus diarrhéique et que tout déséquilibre la concernant peut retarder le retour à la normale (35).

L'homéostasie du milieu digestif passe donc par la réduction au minimum de la durée de la diète. Toute réduction des apports en nutriments aux entérocytes ou tout retard à cet apport, accentue les risques de complications infectieuses, et globalement amène à retarder le retour à la normale des capacités digestives de l'animal.

Aussi, on peut conseiller un fractionnement des repas à la place de cette diète hydrique stricte. Il peut être associé à l'absorption d'argile tel que la **smectite** (*SMECTIVET®* en spécialité vétérinaire) ou **diosmectite** (*SMECTA®* en spécialité humaine) qui a un pouvoir cytoprotecteur, ne modifiant pas la digestibilité de l'alimentation (36).

Au niveau alimentaire, nous pouvons conseiller les eaux de cuisson des carottes ou du riz qui ont un effet anti-diarrhéique (comme chez l'humain) et la pulpe de caroube et de pomme, riche en mucilages et pectine qui sont des régulateurs du transit et des échanges hydriques dans le côlon.
La reprise de l'alimentation doit se faire progressivement en fractionnant les prises. Cela permet de réguler le transit et optimiser les processus de digestion (35). Par la suite, le nombre de prises alimentaires est augmenté jusqu'au retour en quelques jours à une alimentation normo calorique, voir hypercalorique si l'état général de l'animal le nécessite.
Ainsi, on retiendra qu'en cas d'épisodes banals, le souci immédiat est d'alléger la ration essentiellement en fractionnement afin de soulager le tube digestif (intérêt des aliments liquides) et de permettre une meilleure récupération (intérêt de la smectite).

La plupart du temps, ce sont des affections qui guérissent toutes seules, mais leur traitement reste important chez les jeunes animaux, qui sont fréquemment atteints.

4) Traitements médicamenteux

Le traitement des diarrhées peut être classé en 3 catégories différentes :
Le **traitement de soutien** consiste en un remplacement du déficit en fluides et en électrolytes, et en une mise au repos du tractus digestif, en suspendant l'alimentation pendant 24 à 48 heures.

Le **traitement symptomatique** inclut l'utilisation de médicaments comme les modificateurs de la motricité et de la sécrétion intestinales, et les adsorbants ou les protecteurs. Ces molécules ne corrigeront pas les pertes en fluides et en électrolytes, mais elles réduisent le plus souvent la fréquence de défécation et améliorent la consistance des fécès. Cette approche thérapeutique satisfait en général le client, mais il n'est pas certain que cela sera d'un si grand bénéfice pour l'animal. En conséquence, la prescription de ces médicaments devrait être restreinte au traitement des diarrhées aiguës.

D'autre part, ces deux premiers types de traitement sont généralement suffisants dans la thérapie des diarrhées aiguës, sachant que certaines s'améliorent le plus souvent d'elles-mêmes, lors d'une mise à jeun.

Le traitement spécifique a pour but de corriger les causes sous-jacentes à la diarrhée, et inclut l'utilisation appropriée d'antimicrobiens et d'anthelminthiques, ainsi que le traitement spécifique des troubles métaboliques, inflammatoires, toxiques, ou néoplasiques. Les anti-infectieux et les antibiotiques sont aussi prescrits (parfois à tort car les diarrhées bactériennes primitives sont rares). Enfin, les topiques constituent un traitement adjuvant intéressant.

a Les Modificateurs de la motricité

i Les spasmolytiques

Les spasmolytiques neurotropes, dont le chef de file est l'atropine, inhibent la motricité longitudinale. Ils présentent des effets secondaires fréquents. Leur utilisation doit être de courte durée.

L'atropine est le chef de file des substances parasympatholytiques mais elle est rarement utilisée seule dans le traitement de la diarrhée du chien. Les alcaloïdes naturels sont généralement abandonnés au profit des dérivés de synthèse.

Les spasmolytiques musculotropes sont intéressants lors du syndrome abdominal douloureux. Cependant, l'utilisation non raisonnée des spasmolytiques peut avoir des conséquences graves : une inhibition de la motricité longitudinale favorise la prolifération bactérienne locale, ce qui est souvent à l'origine de nouvelles perturbations diarrhéiques.

Le **phloroglucinol** *SPASFON®* lève le spasme des fibres musculaires lisses et calme la douleur. L'action dépressive musculaire du phloroglucinol s'effectue essentiellement sur le muscle lisse spasmé et peu ou pas, sur le muscle lisse à l'état normal. Cette action est relativement courte (1 heure environ) (33).

ii Les spasmogènes

Le lopéramide est commercialisé sous le nom de *LOPERAL®* en spécialité vétérinaire et sous d'autres dénominations telles que l'*IMODIUM®* ou *DIARETYL®* (lopéramide chlorhydrate,

gélule à 2 mg) ou *ARESTAL®* (lopéramide oxyde anhydre, comprimé à 1 mg).

C'est un spasmogène qui va renforcer la motricité circulaire. Il possède une activité anti-sécrétoire (37 ; 38). Etant donné que les données pharmacologiques du lopéramide chez le chien sont faibles, les doses recommandées sont adaptées de l'utilisation humaine et des études expérimentales canines.
En effet, chez des hommes en diarrhée aiguë, la dose et la fréquence d'administration sont déterminées par la réponse au traitement. La dose initiale de lopéramide (*IMODIUM®* 2 mg par gélule est de 4 mg, puis elle est de 2 mg après chaque selle non moulée. La dose ne doit pas excéder 16 mg par jour. Habituellement, une amélioration de la diarrhée doit être observée avant 48 heures de traitement. L'existence d'une préparation liquide de lopéramide (*IMODIUM®* 0,2 mg/ml) permet un dosage flexible chez les chiens (33).
Une ligne de conduite similaire est utilisée dans le traitement des diarrhées chroniques, sauf que la dose est réduite au niveau le plus bas qui soit efficace, et qu'elle est donnée en une seule ou plusieurs fois. Le traitement est arrêté si aucune amélioration n'est observée d'ici 10 jours de thérapie (33).

Le poids précis de l'animal doit être connu, car la **dose thérapeutique est proche du seuil d'intoxication**, et une **attention toute particulière** doit être apportée **aux races apparentées au Colley**. La dose la plus basse est tout d'abord administrée, puis la dose est augmentée s'il n'y a pas de réponse. A des doses thérapeutiques, le vomissement est l'effet secondaire le plus commun, et la dose devra être diminuée si des vomissements se produisent. Dans les thérapies à long terme, la dose est diminuée au niveau le plus bas qui soit efficace (32).
Les effets indésirables possibles sont : une constipation, une distension abdominale, un mégacôlon et une pancréatite.

b Les pansements intestinaux

i Kaolin, pectine, et smectite

Le **kaolin** (*KAOBROL®, KAOLOGEAIS®, KAOMUTH®, KARAYAL®* ou *KAOPECTATE®* en présentation vétérinaire) est un silicate d'aluminium hydraté, fréquemment

utilisé en cas de diarrhée, en dépit de sa faible efficacité. Les propriétés bénéfiques du kaolin viennent de son pouvoir **d'adsorption de l'eau, des toxines et des bactéries**. Il semble ainsi améliorer la consistance des fécès, et diminuer la fréquence et le sentiment d'urgence de la défécation. Il agirait également comme un coagulant au niveau de l'intestin, et pourrait ainsi réduire les hémorragies gastro-intestinales. Le kaolin diminuerait l'absorption de quelques antibiotiques au niveau de l'intestin. Son utilisation en routine n'est pas recommandée (32 ; 33).

La **pectine** est un composant classique des formulations anti-diarrhéiques. Le mécanisme d'action de la pectine est inconnu, mais il semble avoir des propriétés **adsorbantes et protectrices**. De plus, la fermentation de la pectine dans le colon entraîne la production d'acides gras volatils qui stimulent l'absorption d'eau et d'électrolytes, et empêchent la prolifération bactérienne. Toutefois, l'administration de ces fibres hautement fermentescibles en grosse quantité peut causer une diarrhée.
La combinaison kaolin-pectine fait partie des anti-diarrhéiques les plus utilisés. Malgré les propriétés adsorbantes et protectrices du kaolin et de la pectine, leur efficacité est toutefois controversée. Bien que la consistance des fécès soit souvent améliorée, les études réalisées n'indiquent pas une correction des déséquilibres hydroélectriques, ni une réduction de l'évolution de la diarrhée. D'autre part, des études ont démontré que ces composés prolongeaient la morbidité des diarrhées, probablement en favorisant l'excrétion fécale de sodium.

La **smectite** (*SMECTIVET®* en spécialité vétérinaire) ou **diosmectite** (*SMECTA®* en spécialité humaine) possède une structure lamellaire en trois couches (une couche d'aluminium entourant deux couches de silicium). La précaution d'emploi majeure est de séparer de 2 heures au moins l'administration d'autres médicaments (33).

ii Charbon activé

Le **charbon activé** (*CARBOVITAL®* en spécialité vétérinaire *CHARBON DE BELLOC®*, *FORMOCARBINE®* en médecine humaine) possède des propriétés captatrices et adsorbantes sur les bactéries, leurs toxines, les gaz produits dans les états diarrhéiques ainsi que sur certains médicaments.

Il est indiqué pour la régularisation du transit intestinal pour l'absorption de substances indésirables (traitement des intoxications dans l'heure suivant l'ingestion) (32).

La présence d'aliments dans l'estomac diminue l'efficacité du charbon activé. Il faut donc séparer de 2 heures au moins l'administration d'autres médicaments (diminution potentielle de l'absorption de ces médicaments).

c Le traitement spécifique : anti-infectieux et antibiotiques

Les antibiotiques ne seront pas abordés car ils ne sont utilisés qu'en cas de mise en évidence dans les fécès (ce qui est la plupart du temps rare) de bactéries ou de protozoaires entéropathogènes (*Clostridium, Campylobacter, Giardia*) ou en cas de MICI (Maladies Inflammatoire du Côlon et de l'Intestin) et d'endotoxines.

Leur usage doit être réservé au traitement du risque septicémique ou lorsqu'une contagion est possible dans une collectivité. Les critères cliniques et hématologiques imposent le choix d'une molécule à large spectre (entérobactéries et clostridies) et à faible toxicité..

En effet, l'antibiothérapie a pour but d'éliminer les bactéries qui ont pénétré la muqueuse, qui circulent dans le réseau sanguin et qui ont été distribuées dans d'autres organes. L'antibiothérapie **ne vise pas à "stériliser"** l'intestin, ce qui est impossible.

L'indication la plus importante est la suspicion que des bactéries aient envahi la muqueuse intestinale. Les preuves de l'invasion de la muqueuse incluent une diarrhée hémorragique et des signes de septicémie comme de la fièvre, une dépression, une leucocytose, une culture sanguine ou une coproculture positive. Toutefois, la présence de filets occasionnels de sang frais sur les fécès n'est pas une indication pour une antibiothérapie.

Une antibiothérapie prophylactique peut également s'avérer nécessaire quand un animal présente une **forte neutropénie**, qui est une complication commune de la parvovirose.

Les antibiotiques ont un certain nombre d'**effets secondaires prévisibles** sur le tractus gastro-intestinal, et leur utilisation irréfléchie risque de compromettre les chances de guérison de la diarrhée.

Particulièrement concernés, les effets secondaires sur **la microflore normale** peuvent prédisposer

le patient à une diarrhée, à une infection ou/et à une septicémie. De plus, une prolifération des levures et des champignons peut également apparaître après une antibiothérapie prolongée.
Les **effets secondaires additionnels** des antibiotiques incluent une anorexie, des vomissements, et des diarrhées iatrogènes qui peuvent entraîner une confusion entre le tableau clinique et le temps de guérison.
Si l'animal ne montre pas de signes évidents de septicémie, l'antibiothérapie peut ne pas entraîner une guérison plus rapide que dans le cas d'un traitement de soutien seul. Les animaux disposent en effet d'une large variété de mécanismes de défense naturelle contre les invasions bactériennes, dont la microflore intestinale. Ainsi, la plupart des entérites bactériennes se résoudront seules, sans administration d'antibiotiques.

En conclusion, l''utilisation en routine d'antibiotiques dans des diarrhées non hémorragiques n'est pas une garantie de guérison plus rapide, étant donné la petite quantité d'agents pathogènes trouvés en culture, la nature transitoire de la plupart des infections bactériennes, et les effets secondaires potentiels de l'antibiothérapie. Quel que soit l'antibiotique, il est rare qu'il soit nécessaire de l'administrer **plus de 5 jours** dans le traitement des diarrhées aiguës (39).

C. Constipation

1) Physiopathologie

La constipation se définit comme une défécation peu fréquente, voire absente, et est caractérisée par de multiples tentatives vaines de défécation, et la rétention de fèces sèches et dures dans le colon et le rectum.

Tout évènement qui ralentit la motricité du colon, ou qui obstrue le colon, peut entraîner une constipation. Une constipation prolongée modifie le schéma de motricité coordonnée du colon et peut entraîner des changements dans le muscle lisse. Il en résulte un colon dilaté. L'incontinence fécale est la complication majeure de la constipation.

2) Etiologies de la constipation

De nombreuses causes peuvent entraîner une constipation, comme l'alimentation, les modifications de l'environnement, la douleur, les obstructions intra ou extra-luminales, mais seules les causes concernant directement la diminution de la motricité du colon nous intéressent.

Il s'agit :

- **Des causes neuromusculaires** : atteinte neurologique extrinsèque (moelle épinière sacrée, région de la queue de cheval, nerfs pelviens) ou atteinte neuromusculaire directe du colon (mégacôlon idiopathique félin, animal âgé).
- **Des causes métaboliques** : déséquilibres hydroélectriques (altération de la motricité et des mécanismes d'absorption d'eau du colon), défaut ou excès de libération de neuropeptides intestinaux, hypothyroïdie.
- **Des causes iatrogènes** : de nombreux médicaments peuvent conduire à une constipation en altérant la motricité du colon (les opioïdes, les anticholinergiques...) ou en augmentant la densité des fèces (le sucralfate, certains antiacides...) (26).

3) Conseils du pharmacien

La constipation seule sans autre symptôme peut être temporaire et régler par une modification de l'alimentation et par ajout d'exercices physiques.

Si la constipation est passagère, on peut conseiller avant de commencer tout traitement :

- D'ajouter à la ration alimentaire des aliments cuits riches en fibres (courgette, courge, haricots verts)
- D'éviter toute alimentation contenant des os pouvant induire une occlusion.
- De laisser une gamelle d'eau à côté des croquettes
- De sortir l'animal plus souvent

Des précautions s'applique lorsque la constipation persiste. Il peut s'agir d'une pathologie sous jacente telles qu'un mégacôlon, une tumeur du côlon, une maladie ano-rectale, une dysendocrinie ou une cause iatrogène (prise de diurétique, anticonvulsivant).

4) Traitements médicamenteux

La thérapie mise en œuvre en cas de constipation dépend de la sévérité de la constipation et de la cause sous-jacente. Elle doit viser à corriger les facteurs prédisposant et à empêcher les phénomènes de récurrence. Ainsi, une thérapie médicale ne semble pas être nécessaire lors des premiers épisodes de constipation. D'un autre côté, les épisodes de constipation modérée ou récurrente nécessitent le plus souvent une modification diététique, des lavements, et l'utilisation de laxatifs ou d'agents prokinétiques agissant sur le colon. Enfin, les constipations sévères nécessitent une hospitalisation pour corriger les désordres hydroélectriques ou métaboliques, mais aussi pour évacuer les fèces sous anesthésie générale si nécessaire, elles peuvent même nécessiter une chirurgie.

Les produits vétérinaires utilisés sont *MANALAX®* Dragées et *LAXATIF BIOCANINA®* contenant de docusate de sodium à 30mg et du lauryl sulfate de sodium 30 mg. Ils sont utilisables chez le chien et chez le chat.

Ils provoquent un afflux d'eau dans le tube digestif et un renforcement des contractions intestinales. De plus, ils possèdent des propriétés tensio-actives afin de désagréger les matières fécales durcies, boules de poils, amas de fragments d'os.

Ils sont contre indiqués en cas d'occlusion intestinale et peut provoquer des diarrhées en cas de surdosage (32).

a Les laxatifs rectaux

Les laxatifs rectaux facilitent l'évacuation des fèces impactés, soit par application locale directe, soit dans le cadre d'une extraction manuelle sous anesthésie générale si nécessaire.

i Les suppositoires rectaux

Un certain nombre de suppositoires rectaux pédiatriques sont disponibles pour traiter les constipations modérées. Il s'agit essentiellement du docusate sodique (un laxatif émollient *NORGALAX®*), de la glycérine (un laxatif lubrifiant, *BEBEGEL®*), et de bisacodyl (un laxatif stimulant, *DULCOLAX®*). L'utilisation de ces suppositoires nécessite des animaux et des propriétaires coopératifs. Ces suppositoires peuvent être utilisés seuls ou en association avec une thérapie laxative orale (33).

ii Les lavements

Différents types de solutions de lavements peuvent être administrés tels que de l'eau du robinet tiède, de l'eau isotonique saline, du docusate sodique *(NORGALAX®)*, de l'huile de paraffine ou du lactulose (*DUPHALAC®*). Les solutions de lavements doivent être administrées lentement avec un cathéter en polypropylène lubrifié. Le savon, l'eau oxygénée et l'eau chaude ne doivent jamais être utilisés en guise de lavements car ils irritent la muqueuse du colon et peuvent causer des saignements. Les lavements qui contiennent du phosphate de sodium *(NORMACOL®)* sont contre-indiqués chez le chat et les chiens de petites races parce qu'ils peuvent causer une hypernatrémie, une hyperphosphatémie et une hypocalcémie.

b Les laxatifs oraux

i Les laxatifs émollients

Les laxatifs émollients sont des détergents anioniques qui augmentent la miscibilité de l'eau et des graisses dans les aliments, ils **augmentent ainsi l'absorption des lipides, tout en diminuant celle de l'eau.** Le docusate sodique (*JAMYLENE®*) est un exemple de laxatif émollient disponible sous forme orale et sous forme de lavement. Il doit toutefois être noté que l'efficacité du docusate sodique n'a été démontrée que lors d'expériences in vitro, et qu'il pourrait

être impossible d'atteindre des concentrations tissulaires suffisantes pour inhiber l'absorption d'eau dans le colon in vivo.

D'autres expériences suggèrent que le docusate sodique serait efficace sur les constipations aiguës, mais pas sur les constipations chroniques. Comme pour les laxatifs augmentant le volume des selles, l'animal doit être **bien hydraté** avant d'administrer les laxatifs émollients, car ces derniers diminuent l'absorption d'eau dans le jéjunum et augmentent la sécrétion d'eau dans le colon. D'autre part, les laxatifs émollients favorisant l'absorption des graisses, ils ne doivent **pas être administrés** conjointement à l'huile de paraffine.

ii Les laxatifs lubrifiants

L'huile de paraffine et la vaseline sont les deux principaux laxatifs lubrifiants disponibles pour le traitement des constipations. Les propriétés lubrifiantes (couverture des fèces) de ces agents **inhibent l'absorption d'eau dans le colon et facilitent le passage des fèces.** Cependant ces effets sont généralement modérés et les lubrifiants ne sont bénéfiques que dans les constipations moyennes ou lors d'obstruction par des boules de poils chez le chat. L'utilisation de l'huile de paraffine (10-25 ml par jour) devrait être limitée à une administration rectale du fait des risques de fausse route pulmonaire associée à l'administration orale, tout particulièrement chez les animaux débilités.

iii Les laxatifs hyperosmotiques

Ce groupe est constitué de polysaccharides peu digestibles (lactulose et lactose), de sels de magnésium (citrate de magnésium, hydroxyde de magnésium, sulfate de magnésium), et des polyéthylènes glycols. Le lactose, présent dans le lait de vache, n'est pas efficace contre la constipation du chat. Le lactulose, un disaccharide de galactose et de fructose, est l'agent le plus efficace de ce groupe. Les acides organiques résultant de la **fermentation** du lactulose par les bactéries du colon **stimulent la sécrétion de fluides par le colon et la motricité propulsive du colon.** Le lactulose (*DUPHALAC®)* administré à la dose de 0,5 ml/kg toutes les 8 à 12 heures permet la production de selles molles chez le chat et le chien. De nombreux chats ayant une constipation récurrente ou chronique ont été guéris par des traitements à base de lactulose. La **dose devra être adaptée** selon les cas individuels, si les flatulences ou les diarrhées deviennent

excessives. Les sels de magnésium et les polyéthylènes glycols ne sont pas actuellement recommandés pour le traitement de la constipation et du mégacôlon idiopathiques félin.

D'autre part, le lactulose présente un intérêt dans le traitement symptomatique conservateur des **hépatoencéphalopathies,** dont les symptômes sont généralement dus à un excès d'ammoniac dans le sang. En effet, la fermentation du lactulose dans le colon entraîne une acidification du milieu et une diarrhée osmotique. L'acidification du contenu fécal permet la conversion de l'ammoniac en ammonium, qui est une molécule chargée, qui ne peut donc pas être absorbée à travers la muqueuse du colon. La diarrhée osmotique réduit le nombre de bactéries dans le colon et diminue le temps de transit du contenu fécal dans le colon, ce qui permet une réduction de la synthèse en ammoniac.

iv Les laxatifs stimulants

Les laxatifs stimulants (bisacodyl, phénolphtaléine) forment un groupe de différents agents qui ont été classés selon leur capacité à stimuler la motricité propulsive.

Le bisacodyl, par exemple, stimule la sécrétion d'oxyde nitrique par les cellules épithéliales et la dépolarisation neuronale myentérique. La diarrhée obtenue est le résultat des effets combinés des augmentations de la **sécrétion de la muqueuse et de la propulsion du colon.**

Le bisacodyl *(DULCOLAX®* comprimés à 5 mg), administré oralement toutes les 24 heures, est le laxatif stimulant le plus efficace chez le chat. Il peut être utilisé seul ou en association avec une supplémentation en fibres dans le cas de constipations chroniques. L'administration quotidienne à long terme de bisacodyl devrait, toutefois, être évitée du fait du traumatisme sur les neurones myentériques qui peut en résulter. D'autre part, son utilisation est contre-indiquée en cas d'obstruction et d'insuffisance hépatique chronique (33).

II. Des affections comportementales

A. Le mal des transports

1) Physiopathologie

On sait qu'un chien sur six souffre du mal des transports. Le mécanisme exact est encore méconnu. Nous savons que les mouvements subis lors du déplacement ainsi que le stress ou l'anxiété associés peuvent entrainer de violentes sensations de nausées et de vomissements.

L'équilibre chez l'homme et le chien est régi par l'appareil vestibulaire, situé dans l'oreille interne, qui envoie des signaux au cerveau.

Nous avons vu précédemment dans la sous-partie concernant les vomissements le mécanisme les entrainant dans le cas de mal des transports.

2) Symptômes et étiologies

Chez le chien, nous observons des symptômes au niveau comportemental : inactivité, bâillement, halètement, tremblement, gémissement, aboiement et agitation. Au niveau somatique, nous observons une hyper salivation, nausée, vomissement, diarrhée et miction. Le chat aura des réactions similaires mais aura plus tendance à miauler, feuler, cracher et grogner. De façon générale, il sera moins bruyant mais plus agressif.

Certains animaux manifestent peu de signes cliniques avant d'avoir les vomissements caractéristiques du mal des transports. D'autres peuvent commencer à avoir des signes d'anxiété dès qu'ils prennent conscience qu'ils vont monter en voiture. Certains peuvent même vomir avant d'entrer dans la voiture.

Les facteurs à l'origine de ce trouble sont donc les mouvements de l'oreille interne, la peur et l'appréhension.

3) Conseils du pharmacien

Avant tout traitement médicamenteux, il est intéressant de conseiller aux propriétaires de « conditionner » l'animal. Cela se base sur une méthode d'éducation qui permet d'habituer progressivement l'animal au mode de transport. Cela permettra de rassurer l'animal.

1° Brièvement, cela implique tout d'abord de rester quelques minutes par jours dans la voiture avec l'animal, moteur éteint pendant 1 semaine.

2° Puis d'allumer le moteur la semaine suivante sans rouler.

3° Enfin faire de petits trajets avec l'animal.

Il est conseillé de l'amener dans des destinations gratifiantes pour lui (aire de jeu, parc...) et de récompenser l'animal après chaque sortie. De plus, il est conseillé de ne pas nourrir l'animal 2 heures avant le départ mais lui laisser de l'eau.
Il faut laisser assez de place dans la voiture pour qu'il puisse se coucher et ouvrir les fenêtres pour une bonne ventilation de l'habitacle. L'idéal et le plus sécurisé est d'avoir une cage de transports pour les chats et une grille de protection dans le coffre pour les chiens.
Un animal libre dans la voiture peut être dangereux car les chats peuvent se faufiler sous les pieds du conducteur. L'animal sur le fauteuil passager avant serait aussi dangereux.
Il est conseillé de faire une pause toutes les 2-3 heures pour faire boire l'animal et un peu d'exercice.

En complément de l'éducation, on peut conseiller quelques produits « médecine douce » sans effets indésirables comparables aux traitements médicamenteux classiques :

- *ZYLKENE®* laboratoire Vetoquinol :

  Complément alimentaire à base d'alphaS1-caséine une protéine de lait. Elle peut être utilisée chez le chien et le chat pout toute situation stressante (adoption, premières séparations…). La réponse se fait dès 7 jours d'administration.

  Le produit se trouve sous forme gélules remplies de poudre qui peut être versée dans l'alimentation. Il est conseillé de donner le produits 2 jours avant le début de la situation stressante.

Figure 5 ZYLKENE® Gélules ouvrables 75mg (source zylkene.fr)

- *RESCUE REMEDY PETS*® laboratoire fleur de Bach :

  Sans alcool, une dose de 4 gouttes par prise en voie orale 10-12 heures avant le départ avec une répétition toutes les 4h

Figure 6 RESCUE REMEDY PET® gouttes buvables (Source bachflower.com)

- *COCCULINE*® laboratoire Boiron :

  Utilisé en médecine humaine, il peut être conseillé à l'animal et ne présente pas d'effets indésirables ni de contre-indication.

4) Traitements médicamenteux

Les médicaments vétérinaires disponibles sont *NOZIVET*® (dimenhydrinate 50 mg) et *MALDAUTO*® (dimenhydrinate 50 mg), contre-indiquée avant 4 mois et en dessous de 2 kg. Ils sont à donner une demi-heure avant le départ à 1mg/ kg et peuvent provoquer une somnolence (32).

a Les antihistaminiques H1

Les antagonistes des récepteurs à l'histamine suppriment les vomissements émis de l'appareil vestibulaire, et, dans une moindre mesure, du CTZ. Les antihistaminiques inhibent également la transmission muscarinique centrale, ce qui semble être l'un des mécanismes par lesquels ils empêchent le mal des transports d'apparaître.

Ces médicaments sont indiqués quand les nausées et les vomissements sont liées à des **maladies vestibulaires** (mal des transports, atteinte de l'oreille interne).

Le mal des transports peut être contrôlé pendant 8 à 12 heures chez les chiens et les chats en administrant des antihistaminiques comme :

- Le diménhydrinate (*DRAMAMINE®)* et la diphénhydrinamine (*NAUTAMINE®)*. Ces deux médicaments existent également en formulation vétérinaire.
- La méclozine (*AGYRAX®)* (33).

Les principaux effets secondaires liés à l'utilisation de ces médicaments sont une somnolence et une sensation de sécheresse buccale.

b Les antimuscariniques

Certains antimuscariniques peuvent être utilisés pour contrôler le mal des transports chez le chien. La **scopolamine** et des composés synthétiques comme l'hydrochlorure de dyclomine ou l'iodure d'isopropamide (non commercialisés en France) sont des antiémétiques efficaces. Leur durée d'action est courte (environ 6 heures).
Leurs effets secondaires sont les mêmes que ceux rencontrés avec les antihistaminiques. En revanche, les antimuscariniques **ne doivent pas être utilisés chez le chat,** chez qui leur toxicité est exacerbée.

.

B. Troubles de l'anxiété

1) Physiopathologie

L'anxiété peut être définie comme un état émotionnel, réactionnel, généralisé, et caractérisé par l'augmentation de probabilités de déclenchement de réactions émotionnelles analogues à celles de la peur, en réponse à un danger inconnu, à des menaces de punition, de frustration ou d'échec, à des situations de nouveauté ou d'incertitude, ou toute autre variation du milieu, voire simplement à l'attente des divers stimuli plus que les stimuli eux-mêmes, ceci introduisant la notion de prévision (40 ; 41).

Nous pouvons distinguer deux types d'anxiété :

- Une **anxiété « normale »**, non pathologique, qui pourrait être assimilée au stress :
- Une **anxiété pathologique** : c'est un état chronique résultant de l'impossibilité pour l'animal de réguler la stabilité du milieu interne face à une situation anxiogène.

L'anxiété pathologique semble donc une maladie de l'adaptation engendrée par l'incapacité de l'organisme à faire face à certaines situations perçues comme dangereuses ou douloureuses. La naissance de l'anxiété est multifactorielle.
L'anxiété est donc la résultante, suite à une variation du milieu interne ou externe, d'une désorganisation des autocontrôles, et donc d'une perte d'adaptabilité à toute variation de l'environnement.
Trois types de manifestations anxieuses sont décrites. Ils sont caractérisés par la présence ou l'absence de trois types de symptômes qui sont :

- L'agression par peur ou par irritation,
- Des manifestations neurovégétatives (tachycardie, tachypnée, vomissements, diarrhées etc.)
- Association inhibition-activité substitutives (boulimie, potomanie, léchage)

A ces trois types de symptômes on ajoute l'importance de l'invalidation.
On va donc, en fonction de la durée des crises anxieuses, observer trois catégories d'anxiété :

- **L'anxiété paroxystique** : elle se traduit par des accès brutaux de manifestations organiques directes, de courte durée
- **L'anxiété intermittente** : les désordres sont plus prolongés, ce sont des

manifestations organiques ou des agressions qui seront entrecoupés de période de rémission

- **L'anxiété permanente** : l'inadaptabilité est grave et continuelle (inhibition et continuelle (inhibition et activité substitutive) (42).

2) Etiologies et symptômes

Les animaux de compagnie éprouvent l'anxiété ; ils y sont particulièrement soumis lorsqu'ils sont placés, par l'homme, dans des conditions limitant leurs capacités d'adaptation. Ainsi, nous pouvons observer, chez eux, de nombreuses manifestations cliniques que nous attribuons à l'anxiété. Repérer ces symptômes va permettre au praticien de soulager l'animal dès qu'il aura pu établir la présence d'un état anxieux. Considérer l'animal dans son intégralité est nécessaire pour mettre en évidence la présence d'un trouble comportemental comme l'anxiété ; réciproquement, il ne faudra pas occulter les soins à apporter lors d'affections somatiques (affections dermatologiques, douloureuses, dysendocrinies...) participant à l'installation ou à l'évolution d'un trouble anxieux.

Les causes peuvent globalement être :

- **Génétiques** : certaines races cibles comme le caniche nain, le doberman, le basset arlésien-normand sont prédisposées à l'état anxieux. L'analyse de cette répartition selon les chiffres de la SCC.
- **Environnementales** : lieu de vie inadapté, anomalies relationnelles entre animaux ou envers les humains
- **Biologiques** : hypothyroïdie

a Les signes neurovégétatifs

Ce sont les symptômes physiques de peur déclenchés par l'adrénaline.

i Intervention des structures Noradrénergiques

- La tachycardie et tachypnée : ces manifestations sont retrouvées surtout en cas d'anxiété paroxystique. Lorsque les symptômes sont associés, la « crise » d'anxiété peut aller jusqu'à la syncope.
- Les mictions et défécations émotionnelles : leur observation n'a de sens que si les propriétaires les rapportent comme un élément quasi quotidien dans l'environnement habituel de l'animal. Chez les anxieux, ces mictions sont l'un des signes les plus classiques de l'anxiété de séparation (43).

ii Intervention des structures dopaminergiques

- Les diarrhées du gros intestin, caractérisé par une augmentation du volume des selles qui sont riches en mucus. C'est l'une des manifestations cliniques les plus classiques des anxiétés intermittentes et des phobies au stage pré-anxieux.
- Les dyspepsies s'exprimant parfois par des vomissements et parfois de simples bâillements ou des éructations. Ce symptôme est associé à des anxiétés intermittentes chez la plupart des races et paroxystiques chez le dogue allemand.

iii Intervention de plusieurs types de structures

- Les énurésie et encoprésie *sensu stricto :* à chaque fois que les déjections sont émises sur le lieu de couchage (panier, tapis, niche…) durant une phase de repos. Ce symptôme est associé à des états pré-dépressifs ou dépressifs.
- La sudation des coussinets
- Le ptyalisme (ou hyper sialorrhée) : sécrétion abondante de salive, symptôme très fréquent dans les phobies au stade pré-anxieux et, particulièrement, la phobie des transports.

b Les signes comportementaux

i Les activités productives

- L'hyper vigilance : association d'hypersensibilité et la diminution de la durée globale du sommeil
- L'agression par peur ou par irritation
- Les mouvements stéréotypés, les activités de substitution (boulimie, potomanie, anorexie).

ii Les activités déficitaires

- Des anomalies dans le comportement exploratoire : hésitation de l'animal à faire une action de la vie courante
- La perturbation du sommeil

c Les signes de somatisation

Ce sont des troubles organiques dont l'origine est en tout ou partie psychique. Des troubles anxieux sont connus ou associés de certaines maladies cutanées (sections ou

arrachage des poids, plaies de léchage, automutilation), cardiaques ou digestives (diarrhées, vomissements).

3) Conseils du pharmacien

Chez le chien comme chez le chat, il sera important de bien savoir repérer les symptômes. Chez le chat on observe une agressivité, une nervosité, des griffure plus importante et des tremblements. Les oreilles en arrière et la queue entre les pattes sont chez le chien des symptômes d'anxiété.

Il est conseillé de leur faire retrouver un sentiment d'apaisement, de les choyer. Par exemple, en modifiant leurs conditions de vie dans le sens de plus de confort et de bien-être : amélioration des repas, augmenter la ration d'eau, passer plus de temps avec lui, plus de promenade (pour le chien).

Pour tous les carnivores domestiques, les massages avec le plat de la main, en épousant les formes du corps de l'animal peuvent aussi être bénéfiques. Des mouvements circulaires ont un effet apaisant et régénérant. Des zones spécifiques peuvent être massées pour apaiser le chien telles que le ventre ou les oreilles. Chaque animal étant unique, certains aimeront être massés à un endroit tandis que d'autres non. La meilleure méthode est de se laisser guider par l'animal, il fera comprendre ce qu'il est mieux pour lui.

Il sera peut-être nécessaire d'appliquer une thérapeutique médicamenteuse mais avant de faire le choix d'un traitement lourd, il est peut-être possible d'essayer des compléments alimentaires contre l'anxiété (*RESCUE PETS REMEDY®, ZYLKENE®*, ou *COCCULINE®* vus dans la partie précédente).

4) Traitements médicamenteux

Le vétérinaire dispose d'un large choix de molécules qui peuvent être des médicaments vétérinaires ou des spécialités à usage humain qui ne connaissent pas d'équivalents. Ces différents principes actifs seront décrits ci-après ainsi que le détail de leurs actions. Certains font strictement partie des molécules anxiolytiques telles que les benzodiazépines et d'autres appartiennent à des classes pharmaceutiques différentes mais s'avèrent utiles dans le traitement des états anxieux. Tous seront, par conséquent, énoncés ci-dessous selon les rôles principaux qu'ils jouent et non selon leur appartenance à telle ou telle classe de médicaments.

a Les benzodiazépines : anxiolytiques de référence

Les benzodiazépines provoquent un changement des réactions émotionnelles face aux perceptions ; elles donnent un certain flegme face aux situations angoissantes ; sous l'emprise des benzodiazépines, il n'est plus possible de réagir rapidement aux stimuli extérieurs.

Notons l'intérêt du *ZOLETIL®*, spécialité vétérinaire, utilisé en anesthésiologie, qui associe dans une même préparation une benzodiazépine, le zolazépam, à un α2 agoniste, la tilétamine (32).

Les benzodiazépines exercent la majeure partie de leur action pharmacologique en facilitant le rôle du G.A.B.A

Le mécanisme d'action des benzodiazépines fait intervenir un double modèle de transition allostérique : la fixation du G.A.B.A (acide gamma amino-butyrique) sur le récepteur couplé aux canaux chlorures, puis le passage d'une configuration fermée à une configuration ouverte et les ions Chlore entrent dans la cellule. Ce phénomène crée une hyperpolarisation qui empêche la formation d'un potentiel d'action au niveau de la cellule.

Il convient à ce propos de distinguer plusieurs catégories de ligands pour le récepteur des benzodiazépines : les **agonistes**, molécules induisant les effets pharmacologiques des benzodiazépines, les **agonistes inverses**, molécules aux propriétés opposées et les **antagonistes** tels que l'*ANEXATE®* (flumazénil), sans activité intrinsèque mais prenant la place des deux agonistes cités précédemment.

Les effets des benzodiazépines sont tout d'abord un **effet anxiolytique désinhibiteur (diminution des émotions liées** à la peur, aux frustrations, aux situations nouvelles) et un **effet sédatif**. C'est-à-dire qu'à des doses plus élevées que celles requises pour obtenir un effet anxiolytique, les benzodiazépines sont responsables d'une diminution de la vigilance et de l'activité motrice et ont tendance à faire disparaître les réponses acquises par apprentissage ; elles sont aussi à l'origine d'une augmentation du sommeil (40 ; 45). De plus, les benzodiazépines possèdent des effets anticonvulsivants et myorelaxants.

Les molécules utilisables sont les suivantes : lorazepam (*TEMESTA®*) : 5 mg/kg en 2 prises (chez le chien), chlorazepate (T*RANXENE®*) : 1 à 3 mg/kg en 2 prises (chez le chien), alprazolam (*XANAX ®)* : 0,01 à 0,1 mg/kg, maximum 4 mg/jr (chez le chien) ; 0,12 à 0,25 mg/kg 2 fois par jour (chez le chat) (33).

Les effets indésirables des benzodiazépines sont nombreux. Tout d'abord, les caractéristiques amnésiantes des benzodiazépines ne permettent pas de les utiliser en combinaison avec des thérapies comportementales demandant un apprentissage particulier. De plus, leur administration à long terme est à l'origine d'une dépendance (46). La désinhibition observée lors du traitement peut être à l'origine d'agressions prédatrices chez les chats, hiérarchiques, territoriales et par irritation chez les chiens (45), ceci contre-indique formellement l'utilisation des benzodiazépines chez des animaux souffrant d'une affection douloureuse chronique ainsi que ceux présentant parfois un comportement agressif.

b Les psychotropes modulateurs du système noradrénergique

i Les Bétabloquants

Ils sont essentiellement indiqués lors de troubles anxieux caractérisés par une hyperesthésie, phobies simple évolutives, crise d'anxiété paroxystique à manifestation cardio-respiratoire (tachycardie et tachypnée).

La molécule la plus utilisée est le **propranolol *(AVLOCARDYL®),*** utilisé généralement comme antihypertenseur en médecine humaine.

Les effets indésirables des β-bloquants sont les suivants : Effet hypotenseur et bradycardisant à l'origine d'une sédation le plus souvent et leur effet dopant doit conduire à proscrire la prescription des β-bloquants chez les chiens de sport pendant les périodes de compétition.

Les contre-indications majeures sont les suivantes : insuffisance cardiaque, blocs atrio-ventriculaires, affections vasculaires périphériques, broncho-pneumopathies obstructives, hypothyroïdie. Enfin, leur utilisation doit être évitée ou pratiquée sous surveillance stricte chez les insuffisants hépatiques ou rénaux et les femelles gestantes (33).

ii Les Alpha 2-agonistes

La molécule principalement utilisée est la **clonidine (*CATAPRESSAN*®).**

Les indications des α2-agonistes sont celles des β-bloquants soient les anxiétés paroxystiques et intermittentes avec cependant une action supérieure lors de troubles digestifs.

Ils sont aussi beaucoup plus intéressants que les β-bloquants lors de dermatite de léchage débutante, cette indication est d'ailleurs la plus intéressante (40 ; 45). Enfin, n'oublions pas leur action bénéfique lors de troubles du sommeil liés à l'anxiété.

Leurs effets indésirables (hypotension, faiblesse, sédation) entraînent leur contre - indication lors d'insuffisance cardiaque.

c Les psychotropes modulateurs du système dopaminergique

i Les neuroleptiques

Rappelons aussi qu'il est indispensable d'être très prudent avec les neuroleptiques qui, malgré leur appartenance à telle ou telle classe, une même dose peut produire des effets différents chez deux individus différents.

Nous allons maintenant décrire chaque classe de neuroleptiques, leurs intérêts, indications dans les troubles du comportement d'origine anxieuse.

- *Les neuroleptiques sédatifs : Les Phénothiazines*

La molécules la plus utilisée est l'**acépromazine** (*CALMIVET®*) et la **lévomépromazine (*NOZINAN®*)** en médecine humaine **.** En médecine humaine il est indiqué en traitement contre les troubles psychiques tels que la schizophrénie, les psychoses et comme antidépresseur de courte durée (33).

L'indication principale de cette molécule est la mise en place d'une **camisole chimique** lors de situations de panique souvent liées au transport ; la lévomépromazine sera alors utilisé dans le but de diminuer la vigilance de l'animal (40).

- *Les neuroleptiques anti productifs : Les butyrophénones*

La molécule utilisée principalement est la **pipampérone (*DIPIPERON®*)** .

En médecine humaine, elle est utilisée dans les traitement de la schizophrénie dans les cas d'agitation et d'agressivité au cours d'états psychotiques (33). En médecine vétérinaire, on retrouve parmi les indications, l'anxiété de séparation et l'anxiété intermittente dominée par des comportements d'agression. Dans le traitement de l'anxiété de séparation, la **pipampérone** est toujours associée d'un antidépresseur la **clomipramine** (*ANAFRANIL®* ou *CLOMICALM®)*.

- *Les neuroleptiques antidéficitaires : Les Benzamides substitués*

La molécule la plus utilisée est le **sulpride (*DOGMATIL®*).** En médecine humaine, il est indiqué comme la lévopromazine, dans les troubles psychiques tels que la schizophrénie,

les psychoses et comme antidépresseur de courte durée (33). Il a particularité de présenter des effets thérapeutiques quasi opposés selon la dose à laquelle ils sont prescrits : un effet anti-déficitaire à faible dose et un effet anti-productif à dose forte.

Il a pour principal inconvénient de pouvoir déclencher des états d'agitation avec hypervigilance, soit au début de l'administration du traitement, soit au bout de trois ou quatre mois par sensibilisation des récepteurs dopaminergiques. Ces troubles sont principalement observés chez des animaux âgés et doivent inciter le prescripteur à une grande prudence lors de la prescription de ces molécules pendant des durées supérieures à trois mois chez des animaux de plus de 10 ans (40).

ii Les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B)

Ils sont représentés par la **sélégiline (*SELGIAN®*** en médecine vétérinaire et ***DEPRENYL®).*** Chez l'humain cette molécule est utilisée dans traitement de la maladie de Parkinson.

La sélégiline permet chez l'animal, une modulation de l'humeur, la reprise des activités motrices volontaires et contrôlées ainsi que la récupération des autocontrôles et des facultés d'apprentissage ; elle a aussi une action de régularisation du sommeil (32 ; 33).

La prise quotidienne unique, l'absence d'effets secondaires connus et de désinhibition fait de la sélégiline la molécule de première intention dans beaucoup d'affections comportementales.

Seules quelques interactions sont défavorables dont l'association avec les céphalosporines ou les aminosides qui serait à l'origine de vomissements (32 ; 33).

d Les inhibiteurs de recapture des monoamines

i La clomipramine

La **clomipramine (*CLOMICALM®*)** est un antidépresseur tricyclique utilisé en médecine humaine pour traiter la dépression de l'adulte, l'énurésie, le troubles obsessionnels compulsifs (33).

La clomipramine aura donc un intérêt à la fois lors d'hypersensibilité sérotoninergique et lors d'hypersensibilité noradrénergique et aussi une activité anti-cholinergique (32). Ces propriétés confèrent à la clomipramine des effets divers : un effet thymoanaleptique, un effet sédatif, un effet noo-analeptique ainsi qu'un effet anticholinergique.

La clomipramine est une molécule particulièrement intéressante dans les états d'anxiété permanente. La clomipramine est particulièrement utile lors de mictions émotionnelles en raison de son action anticholinergique. Elle peut donc présenter un intérêt chez les animaux en dépression si celle-ci s'accompagne de malpropreté, l'anxiété liée au territoire avec marquage urinaire chez le chat ainsi que pour l'anxiété de séparation (40).

Cependant, cette molécule n'est pas dénuée d'effets secondaires à l'origine de plusieurs contre - indications. Elle ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisances cardiaque, rénale et hépatique, elle possède aussi un effet anorexigène et, pour finir, elle diminue le seuil épileptogène.

ii La fluoxétine

La **fluoxétine (*PROZAC®*)** est un psychotrope ISRS utilisé comme antidépresseur dans de nombreuses pathologies humaines telles que la dépression, les troubles obsessionnels compulsifs, la boulimie nerveuse, les troubles dysphoriques prémenstruels et de nombreux autres états.

Il possède un effet thymoanaleptique très puissant et rapide. Elle permet à l'animal d'être plus réceptif et plus détendu. Elle utilise l'impulsion lors d'agression par peur et elle a également de forts effets anxiolytiques. A fortes doses on peut avoir une somnolence marquée et un effet anxiogène (33).

iii La miansérine

La **miansérine (*ATHYMIL®*)** est un inhibiteur de recapture de la noradrénaline ; elle possède aussi une activité α2-bloquante et est antagoniste des récepteurs histaminergiques postsynaptiques.

En médecine humaine il est utilisé comme antidépresseur aux propriétés tranquillisantes et sédatives (33). Ces caractéristiques lui confèrent les propriétés suivantes (40 ; 46) : elle stimule la vigilance, facilite le comportement exploratoire, régule le sommeil par inhibition du sommeil paradoxal et stimule la reprise de l'appétit.

Son principal inconvénient est son activité fortement désinhibitrice à l'origine du passage à l'acte de morsure ; la miansérine est donc strictement contre-indiquée chez les animaux qui présentent le moindre signe d'agressivité ou le moindre risque de produire un acte d'agression. Notons aussi que la miansérine présente un effet rebond lors de l'arrêt du traitement et nécessite donc un sevrage très long. Le deuxième effet secondaire est la diminution du seuil épileptogène.

e Les thymorégulateurs anticonvulsivants

La **carbamazépine (*TEGRETOL®)*** est principalement utilisée dans le but de diminuer les comportements d'agression, de réduire les séquences agressives basées sur l'impulsivité. Ainsi, la carbamazépine trouve les indications suivantes dans le traitement des états anxieux ou des troubles du comportement pouvant conduire à l'anxiété : les agressions par peur ou irritation lors d'anxiété intermittente et le syndrome d'agressivité réactionnelle des états algiques

Ses effets secondaires (hépatotoxicité et effets anti-cholinergiques) la rendent contre- indiquée chez les insuffisants hépatiques, les animaux présentant des troubles cardiaques, de la constipation, de la dysurie ; son utilisation devra donc se faire avec précautions chez l'animal âgé.

Conclusion de la partie 3

L'arsenal de médicaments à usage humain dont l'usage est possible en médecine vétérinaire permet de combler les lacunes laisser par les spécialités vétérinaires plus restreintes. Ceci est possible lorsque la physiologie de chaque race animale et même de chaque individu (poids, âge) est respectée.

La plupart des médicaments présentés possèdent les mêmes indications pour le modèle humain et le modèle animal. Cependant de nombreuses différences existent et le pharmacien, dont la formation a été basé sur la médecine humaine, peut ignorer certaines d'entre elles.

Une grande prudence est donc de mise lors de dispensation d'ordonnance vétérinaire et surtout lors de conseil du pharmacien à un propriétaire. Un symptôme énoncé par le propriétaire peut traduire une affection bénigne tout comme peut être le signe d'une pathologie sous jacente bien plus importante.

Partie 4 : Intoxication causées par des médicaments à usage humains

Il existe deux circonstances d'intoxications fréquentes :

- soit par ingestion accidentelle car l'animal « vole » les médicaments. En effet, les jeunes chiots s'intoxiquent car ils ingèrent « tout ce qui traîne ».
- soit par auto médication. Il n'est pas rare que les propriétaires d'animaux souhaitent administrer leurs propres médicaments à leurs animaux dont les antidouleurs. Cependant, ils sont potentiellement toxiques pour les animaux domestiques.

La rapidité des soins est vitale dans la plupart les cas car il existe très peu d'antidote (23).

Nous présenterons tout d'abord les personnes à contacter, les traitements d'urgence et les molécules les plus fréquemment identifiées en cas d'intoxication.

I. Que faire en cas d'urgence

A. Les contacts d'urgence

1) Les Centres anti-poisons

a Le rôle des centres

Il existe deux centres anti-poisons vétérinaires en France : le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) et le Centre Antipoison Animal et Environnemental de l'Ouest (CAPAE-Ouest).

Le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires est une association loi 1901 à but non lucratif, crée en 1976. Des vétérinaires répondent aux appels et aux demandes écrites pendant la journée, portant sur les intoxications d'animaux domestiques et sauvages. Des étudiants volontaires prennent le relais pour les gardes téléphoniques de nuit et de week-end. Les demandeurs sont aussi bien des vétérinaires praticiens qui ont besoin d'aide au diagnostic ou d'une aide au traitement, que des particuliers qui demandent conseils sur les premiers soins qu'ils peuvent effectuer face à un animal intoxiqué.

Le contenu de chaque appel est répertorié dans le logiciel spécifique V-Tox. Cette base de données permet de fournir des réponses toujours améliorées et actualisées aux interlocuteurs. Elle a également son utilité dans l'élaboration de travaux de recherche, de thèses et d'analyses

rétrospectives, et permet de faire des parallèles avec la médecine humaine.

Avant l'appel, il faut se munir d'une liste d'information dont le CNITV aura besoin :

- Race, poids, âge de l'animal
- Produit ingéré, dosage, nombre de comprimés avalés approximativement
- Délai d'ingestion

Le centre anti-poisons procède au remplissage d'une fiche. La fiche informatique du C.N.I.T.V comporte 11 rubriques (Voir en Annexe 4) :

- Le motif d'appel : analyse, expertise, diagnostic, traitement, renseignements, résidus, autre ;
- Le lieu d'intoxication : bâtiment d'élevage, jardin, milieu naturel, cabinet vétérinaire, lieu de travail, pré, culture, maison, promenade, autre ;
- Les circonstances d'apparition: accident, prescription, environnement, volontaire/automédication, malveillance ;
- La qualité du demandeur : particuliers, vétérinaires, pharmaciens, médecins, L.D.V (Laboratoire Départemental Vétérinaire), E.N.V (Ecole Nationale Vétérinaire), organisme agricole, industries, fédération de chasse et pêche, autre ;
- L'animal exposé : espèce, race, âge, poids, sexe ; ainsi que le nombre d'animaux exposés au moment de l'appel (ceux qui n'ont pas de symptôme mais qui ont pu être en contact avec le toxique), le nombre de morts, et le nombre d'atteints (ceux qui présentent des symptômes) ;
- Le toxique impliqué (voie, dose, nom déposé, firme) et son imputabilité (l'exposition est certaine/inconnue/possible, la dose est compatible/non compatible/ inconnue/peu compatible, la clinique est compatible/non compatible/inconnue, le délai d'apparition des symptômes est compatible/non compatible/inconnu) ;
- La description du cas : symptômes et lésions observés ;
- Le traitement proposé : donné, complété, corrigé, conforté, non donné ;
- L'évolution du cas : inconnue, favorable, non favorable ;
- La gravité du cas : absence de symptôme, bénin, modéré, sévère ;
- La fiabilité des renseignements : très fiable, moyennement fiable, peu fiable.

En fonction des critères d'imputation, le produit toxique a finalement une imputation « certaine », « probable », « peu probable » ou « incertaine ». Le logiciel V-Tox définit les « cas surs », cas pour lesquels l'exposition est certaine, comme étant l'ensemble des cas dont

l'imputation est « certaine » ou « probable » (47).

b Contacter un centre anti-poison vétérinaire

Il existe deux centres en France :

- Le Centre Antipoison Animal et Environnemental de l'Ouest (CAPAE-Ouest)

Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique - Oniris
Atlanpôle - La Chantrerie - BP 40706 - 44307 NANTES cedex 03
Téléphone : 02 40 68 77 40

- Le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV)

Campus Vétérinaire de l'école vétérinaire de Lyon - VetAgroSup
1 rue Bourgelat - BP 83 - 69280 MARCY L'ETOILE
Tel : 04 78 87 10 40

2) Les Vétérinaires à contacter en cas d'urgence

a L'obligation de permanence de soins

Selon le code de la déontologie des docteurs vétérinaires, la permanence des soins est l'obligation collective de la profession qui permet à tout détenteur d'un animal de pouvoir lui faire prodiguer des soins urgents.
Extrait de l'article R.242- 48 du CRPM (Code Rural et de la Pêche Maritime) « Le vétérinaire est tenu d'assurer lui-même ou par l'intermédiaire d'un de ses confrères, la continuité des soins aux animaux qui lui sont confiés » (48).
La continuité des soins est l'obligation de tout vétérinaire praticien d'assurer ou de faire assurer le suivi médical, urgent ou non, des animaux sur lesquels il est intervenu médicalement ou chirurgicalement dans le cadre d'un contrat de soins, et de ceux dont les soins lui sont régulièrement confiés.
En vertu de l'article R.242- 61 du CRPM, le vétérinaire peut assurer lui-même ou par l'intermédiaire d'un vétérinaire dûment habilité à cet exercice la permanence des soins aux animaux. Il peut également créer avec d'autres confrères, dans les mêmes conditions d'habilitation, un service de garde (49).

En cas d'urgence, il est conseillé au propriétaire de contacter sa clinique vétérinaire habituelle afin d'être redirigé vers la clinique d'urgence référée qui sera dans la plupart des cas la plus proche et aura une relation de confiance avec le vétérinaire habituel.
Avant de se rendre à la clinique, il est recommandé de téléphoner afin d'organiser au mieux la prise en charge et de prendre le dossier médical complet de l'animal.

b. Les cliniques vétérinaires de garde et d'urgence

Un tour de garde est composé d'un certain nombre de vétérinaires qui se relaient pour assurer la permanence des soins.
En fonction des zones d'intervention, en plus des vétérinaires de garde, il existe plusieurs cliniques vétérinaires d'urgence. Leurs horaires d'ouverture couvrent les nuits, les weekends et jours fériés pour répondre au mieux aux différentes demandes.
Les cliniques d'urgence sont complémentaires aux cliniques dites classiques de jour. Il n'y a pas de concurrence car elles ne sont pas disponibles en journée pendant la semaine, les horaires de travail sont inversés (ouverture de 19h à 8h du matin).
Elles accueillent les animaux malades ou accidentés, procèdent aux soins d'urgence et examens biologiques, radiologiques nécessaires. Les cliniques d'urgence ne procèdent ni aux vaccins ni à la vente d'aliments pour animaux dits « Petfood » ni celle d'antiparasitaires. De plus, les prescriptions médicales sont limitées et le suivi de l'animal sera assuré par son vétérinaire habituel.

Pour chaque clinique vétérinaire d'urgence il existe un numéro de téléphone spécialisé. Un standard régulateur assure la répartition des interventions à domicile et en clinique en fonction de leurs localisations, leur degré d'urgence et la disponibilité des vétérinaires urgentistes pour répondre aux mieux aux demandes.
En consultation à domicile, les vétérinaires sont équipés et peuvent effectuer des analyses sanguines et urinaires ainsi qu'un kit de thérapeutique d'urgence. Ils devront ensuite prendre toutes les dispositions nécessaires à une gestion optimale de l'urgence à la clinique : hospitalisation, examens complémentaires, chirurgie et soins intensifs.

Les animaux hospitalisés sont transférés chez leur vétérinaire traitant dès l'ouverture de ce dernier, sous condition que leur état leur permette. Selon les cliniques, le transfert est assuré soit par le propriétaire soit par un service de transport animalier spécialisé.

A l'issue de chaque intervention, un compte rendu de consultation ainsi que des résultats d'analyse ou d'imagerie médicale, seront envoyés au vétérinaire habituel de l'animal remis par l'intermédiaire du propriétaire ou directement par mail à la clinique.

b Contact des cliniques

Ici nous ne donnerons pas les coordonnées de toutes les cliniques de la région PACA. En cas d'urgence, il est conseillé de contacter en premier lieu la clinique où l'animal est habituellement suivi, celle-ci transmettra les coordonnées de la clinique d'urgence à laquelle elle se réfère.
Nous ne prendrons pour exemple deux groupements eux - mêmes composés de deux cliniques d'urgence chacunes possèdent un rayon d'action correspondant à toute la région PACA (50).

Ayant comme rayon d'activité Marseille, Aix-en Provence, Martigues, Berre l'Etang, Aubagne, La Ciotat, Toulon il existe 2 cliniques affiliées :

- **Clinique vétérinaire 2 toute urgence 13**
  162 avenue des Peintres Roux
  13011 Marseille
- **Clinique vétérinaire 2 toute urgence 83**
  RN 8, 157 route de Marseille
  83000 Toulon
  Numéro commun aux deux cliniques : 09 70 24 70 24 ou 04 27 04 02 70
  www.veterinaire2touteurgence.com

Deux cliniques affiliées assurent les urgences pour le département des Alpes Maritimes :

- **Urgence vétérinaire Delta de Saint Laurent du Var**
  386 Route de la Baronne
  06700 Saint-Laurent-du-Var
- **Urgence Vétérinaire Delta de Puget sur Argens**
  145 rue de la liberté
  83480 Puget-sur-Argens
  Numéro commun aux deux cliniques : 04 89 88 34 51
  www.urgences-veterianires-delta-06.fr

B. Premières réactions en cas d'intoxication

L'intoxication se gère en deux temps :

Dans un premier temps, il faut recueillir les informations nécessaires à l'identification de l'animal intoxiqué ainsi que les données sur le toxique lui- même. Il est très important de savoir si le propriétaire de l'animal a administré un traitement quelconque pour éviter tout risque d'interactions médicamenteuses supplémentaires.

Ensuite vient la prise en charge médicale. Dans tous les cas, le traitement dépend de l'état général de l'animal car la santé de l'animal qui prime sur le toxique.

1) Recueil des informations en fonction du toxique

- Si l'élément toxique est connu

Si le toxique est connu par le propriétaire : demander la voie d'exposition, et le nom de marque ou de la molécule, le dosage et la quantité à laquelle l'animal a été exposé. Il faut que le propriétaire amène chez le vétérinaire ce que l'animal a consommé.

Il faudra aussi vérifier qu'il n'y ait pas de pathologies sous-jacentes et qu'un seul type de toxique est en cause.

- Si l'élément toxique est inconnu

Il faut passer en revue dans la maison toutes les sources possibles : vérifier qu'aucune boîte de médicament n'est ouverte ou ne traîne sur la table.

Lui demander de se rappeler tout ce qu'a fait l'animal dans les heures qui précèdent les symptômes, les signes sont souvent retardés voir très retardés après l'ingestion.

Enfin, une analyse toxicologique donnera le meilleur diagnostic de certitude (23 ; 115 ; 116).

2) Traitement général des intoxications

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.

Nous développerons ici les traitements symptomatiques et les traitements éliminatoires qui pourront être appliqués quelque soit le toxique. Ils seront adaptés par le vétérinaire en fonction de l'état général de l'animal et n'est en aucun cas une démarche unique à suivre.

Si l'animal est instable, le traitement symptomatique est effectué en priorité et secondairement le traitement éliminatoire. Si l'animal est stable et ne présente aucun signe de gravité, le toxique sera éliminé (vomitifs, adsorbants...) et les symptômes traités (115 ; 116).

a Traitement symptomatique : Réanimation des sujets gravement intoxiqués

- 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 (intoxication par automédication) et la dose toxique est faible en particulier chez le chat. L'animal intoxiqué doit être placé sous oxygène, et transfusé si nécessaire.

- 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 anticonvulsivant un myorelaxant : le diazépam (valium). En cas d'échec, on peut utiliser des barbituriques à action rapide (pentobarbital chez le chien et penthiobarbital chez le chat). Dans les intoxications par les benzodiazépines, au cas où l'animal présenterait des signes paradoxaux (signes « en hyper »), il convient d'administrer la plus petite dose de diazépam nécessaire à le calmer, afin de faire passer l'animal en phase de somnolence (51).

- 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.
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 par exemple). Elle est souvent due aux convulsions. La correction de l'acidose s'effectue par la perfusion d'un soluté isotonique de bicarbonate.
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 (115 ; 116).

b Traitement éliminatoire

- 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** (52 ; 53).

Le vomissement permet d'évacuer environ 75 % du contenu stomacal. Il est classiquement provoqué par une injection de chlorhydrate d'**apomorphine** chez le chien et de **xylazine** chez le chat. 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.
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. 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 (115 ; 116).

- 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 etc.). 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 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 % ou de glucose isotonique. La diurèse osmotique, malgré son efficacité, est contre-indiquée lors d'insuffisance cardiaque. 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 par voie intraveineuse. La diurèse acide fait appel à l'injection de chlorure d'arginine ou d'acide ascorbique en I.V.
Lorsque les reins ne fonctionnent pas suffisamment, on peut avoir recours à la dialyse péritonéale (52 ; 53).

c Fiche synthèse des traitements éliminatoires

<table>
<tr><th colspan="4">LES VOMITIFS</th></tr>
<tr><td>Intérêt</td><td colspan="3">Permettent de vider 40 à 60% du contenu stomacal et donc évitent l'absorption d'une grande partie des toxines ingérées</td></tr>
<tr><td>Conditions</td><td colspan="3">Efficace si effectué au plus tard dans les 3 à 4 heures post-ingestion</td></tr>
<tr><td>Contre-indications</td><td colspan="3">Animal qui a ingéré des produits caustiques ou des hydrocarbures pétroliers très volatils.
Animal dans le coma ou en convulsions</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Molécules utilisées</td><td rowspan="3">Par le vétérinaire</td><td>Xylazine</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>Apomorphine</td></tr>
<tr><td>Médétomidine</td></tr>
<tr><td>Sirop d'ipecac 7%</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">A la maison</td><td>Eau oxygénée à 10 volumes</td><td>Diluer de moitié dans de l'eau</td></tr>
<tr><td>Eau salée</td><td>1 à 3 cuillère à café de sel fin pour 20 ml d'eau tiède</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">LES LAXATIFS ET PURGATIFS OSMOTIQUES</th></tr>
<tr><td>Intérêt</td><td colspan="2">Accélération du transit pour diminuer l'absorption du toxique</td></tr>
<tr><td>Contre-indications</td><td colspan="2">Animal déshydraté</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Molécules</td><td>Sorbitol</td><td>En association avec le charbon activé</td></tr>
<tr><td>Sulfate de sodium ou de magnésium</td><td>En association avec le charbon activé</td></tr>
<tr><td>Huile de paraffine</td><td>1 à 10 ml/kg par voie orale</td></tr>
</table>

LE LAVAGE GASTRIQUE	
Intérêts	Permet de vider le contenu stomacal lorsque la vidange ne peut pas ou ne doit pas se faire par les vomissements Peut-être réalisé sur un animal comateux
Conditions	Doit-être réalisé dans les 2 à 4 heures suivant l'ingestion Anesthésie générale fortement recommandée avec intubation endotrachéale
Contre-indication	Si la substance ingérée est un caustique (prédispose aux perforations d'estomac)
Matériel	Sonde gastrique, entonnoir, pompe Grand volume d'eau tiède pour le lavage stomacal

<table>
<tr><th colspan="4">LE CHARBON ACTIVÉ</th></tr>
<tr><td>Intérêt</td><td colspan="3">Excellent absorbant car surface très poreuse</td></tr>
<tr><td>Conditions</td><td colspan="3">Doit-être utilisé le plus tôt possible post-ingestion
Plus le délai avant administration est long moins il sera efficace mais il n'y pas de temps limite à son utilisation</td></tr>
<tr><td>Contre-indications</td><td colspan="3">Pratiquement dépourvu d'effets néfastes
N'absorbe pas l'éthylène glycol, les métaux et les substances alcooliques</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Molécule utilisée</td><td>Charbon végétal officinal seul</td><td colspan="2">CARBOVITAL®</td></tr>
<tr><td>Charbon végétal associé à des laxatifs</td><td>Intérêt des laxatifs : réduit le temps de transit du charbon activé saturé et donc limite les dangers de désorption/réabsorption.</td><td>Sorbitol

Sulfate de sodium ou de Mg</td></tr>
</table>

LA DIALYSE PERITONEALE	
Intérêts	Epuration plasmatique des toxines Animaux pour qui l'épuration rénale n'est pas envisageable (fonctionnement rénal insuffisant)
Technique	Administration intra-péritonéale d'un liquide de dialyse à travers un cathéter de dialyse implanté chirurgicalement dans la cavité péritonéale La solution de dialyse contient des protéines auxquelles les toxines vont se fixer La solution de dialyse est ensuite drainée à l'extérieure après un temps de pose La procédure peut être répétée toutes les heures jusqu'à amélioration des paramètres tels que l'urémie et la créatinémie
Complication majeure	Péritonite

L'AUGMENTATION DE LA DIURESE		
Solutés isotoniques	NaCl 0.9% ou Ringer Lactate	3 à 10 ml/kg selon le statut cardio-vasculaire ; IV
Diurétique osmotique	Intérêts	Stimuler la perfusion rénale Diminuer l'œdème cérébral
	Mannitol	Bolus : 0.5 à 1 g/kg sur 30 mn ; IV
Diurétique de l'anse	Intérêts	Stimuler la perfusion rénale Diminuer l'œdème pulmonaire
	Furosémide	*DIMAZON®, FUROZENOL®*

II. Médicaments mis en cause

Le *DOLIPRANE®* (paracétamol), le *NUROFEN®* (ibuprofène), l'*ASPIRINE®* (acide acétylsalicylique) et leurs équivalents sont les médicaments antalgiques les plus fréquemment prescrits et de plus ils sont disponibles en vente libre. Ils sont aussi, avec les anxiolytiques de la famille des Benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques, les médicaments les plus fréquemment avalés par ingestion accidentelle par les animaux de compagnie. Ces médicaments sont ceux qui aussi possède un pronostic les plus grave dont l'évolution peut aller jusqu'à la mort de l'animal.

Nous présenterons ces différentes molécules, leurs doses toxiques, les mécanismes de leur toxicité, les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés et les traitements spécifiques.

Un tableau récapitulatif des intoxications par les médicaments cités ci-dessus sera présenté en fin de chaque sous partie.

Nous nous attarderons sur les différences métaboliques mises en cause entre l'être humain et les carnivores domestiques. Nous n'insisterons pas sur les détails des traitements car la gestion d'une intoxication se fera selon plusieurs paramètres tels que la nature, la dose, l'intervalle de temps suivant l'ingestion, le poids de l'animal et surtout son état général. Le jugement du traitement approprié sera donc fait au cas par cas et sera laissé à l'appréciation éclairé du vétérinaire qui prendra l'animal en charge.

A. Paracétamol

Le paracétamol est un antalgique et antipyrétique de la famille des acétanilidés. Il n'existe pas de spécialité vétérinaire en contenant. Plusieurs médicaments humains contiennent du paracétamol seul ou associés à d'autres molécules. De cette liste font partie le Doliprane® ainsi que ses équivalents (*EFFERALGAN®, DAFALGAN®*) et en association avec d'autres molécules, *CODOLIPRANE®, KLIPAL CODEINE®, MIGRALGINE®, PRONTALGINE®, IXPRIM, ACTIFED®, FERVEX®* etc.

1) Circonstances des intoxications

Les cas d'intoxication surviennent généralement lors d'automédication par le propriétaire ou lors d'administration à une posologie inadéquate. Les propriétaires administrent parfois des doses importantes et répétées pendant plusieurs jours. L'automédication est fréquente surtout chez le chat ; les propriétaires considèrent souvent le

paracétamol comme un antipyrétique bien toléré par les enfants et donc par le chat. L'ingestion accidentelle, surtout chez le chien ou le chiot qui peuvent alors ingérer des quantités de comprimés particulièrement élevées, est l'autre modalité principale selon laquelle surviennent les cas d'intoxication (54).

2) Métabolisme du paracétamol

Le paracétamol est très rapidement est quasiment totalement absorbé au niveau du tube digestif. Il est ensuite rapidement et uniformément distribué dans les tissus et les liquides. Il est très peu lié aux protéines plasmatiques et sa demi-vie est brève (2h pour les formes orales). Les deux voies principales de métabolisation hépatiques sont la **sulfoconjugaison** et la **glucuronoconjugaison.**

Deux voies secondaires secondaires existent. **L'oxydation par le cytochrome P-450** qui aboutit à la formation de **N-acétyl parabenzoquinone imine** (N.A.P.Q.I), composé électrophile toxique.
Sa détoxification nécessite une conjugaison au glutathion réduit pour former de l'acide mercapturique et un dérivé cystéine. L'autre voie secondaires est la **désacétylation du paracétamol** en **para-aminophénol** toxique (54).

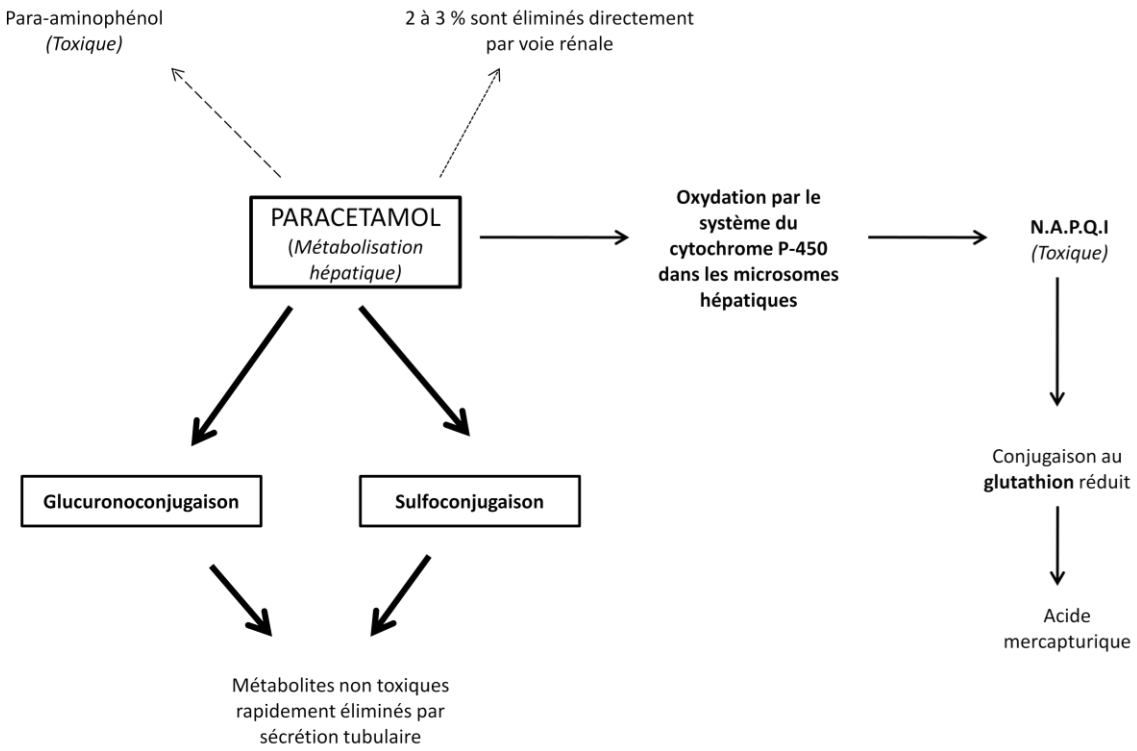


Figure 7 Métabolisme du Paracétamol (54)

3) Mécanisme de l'intoxication :

Aux doses toxiques, les voies de la sulfo et de la glucurunoconjugaison sont saturables. La conséquence de la saturation de ces voies est d'une part l'augmentation du temps de demi-vie du paracétamol et l'augmentation de la production de NAPQI. Enfin, lorsque le stock de glutathion est épuisé, le NAPQI produit ne peut plus être détoxifié et s'accumule (55).

Dans la plupart des espèces, dont le chien mais pas le chat, le paracétamol est un composé principalement hépatotoxique à fortes ou très fortes doses ingérées. Cette toxicité résulte de la saturation des processus de dégradation du paracétamol dans le foie. Un métabolite réactif, la NAPQI, est formé lors de la saturation des voies principales. Or, cette dernière a la capacité de se **fixer aux protéines cellulaires et membranaires** et de les dénaturer. Cette propriété engendre la **nécrose des hépatocytes**.

En revanche, chez le chat, la conséquence majeure d'une intoxication au paracétamol est une **méthémoglobinémie** et non une nécrose hépatique.
Le chat est très sensible à ce toxique puisqu'il a la particularité d'être **déficient en certaines enzymes de la famille des glucuronyl-transférases**. Par conséquent, il présente un déficit de glucuronoconjugaison, étape principale pour la détoxification du paracétamol.
L'hémoglobine du chat est riche en groupements sulfhydryl sensibles à l'oxydation. Par suite, l'oxydation du fer sur l'hème de l'hémoglobine crée un fer ferreux et transforme l'hémoglobine en méthémoglobine, empêchant ainsi la fixation et le transport du dioxygène aux tissus. Il y a donc dénaturation et précipitation à la surface des globules rouges, **formation de corps de Heinz** (précipités intra-érythrocytaires d'hémoglobine oxydée signant l'oxydation des ponts disulfures de l'hémoglobine) et hémolyse. Là encore, la particularité du chat qui est de posséder 8 ponts disulfures par tétramère contre 4 chez le chien et 2 chez l'Homme, le rend plus sensible.

En présence de glutathion, la méthémoglobine est réduite en hémoglobine. Mais en présence d'une forte dose de paracétamol il y a un déficit en glutathion. Cette réduction n'a donc plus lieu. Il y a alors hypoxie.

De plus, d'autres métabolismes compensateurs se mettent en place et le paracétamol est

dégradé en métabolite hydroxylaminé méthémoglobinisant.

En résumé, la sensibilité particulière du chat au paracétamol est liée à des particularités métaboliques des voies de la biotransformation hépatique pour les deux voies principales, ainsi qu'à des particularités de constitution de l'hémoglobine rendant les hématies du chat plus sensibles aux attaques oxydatives (56).

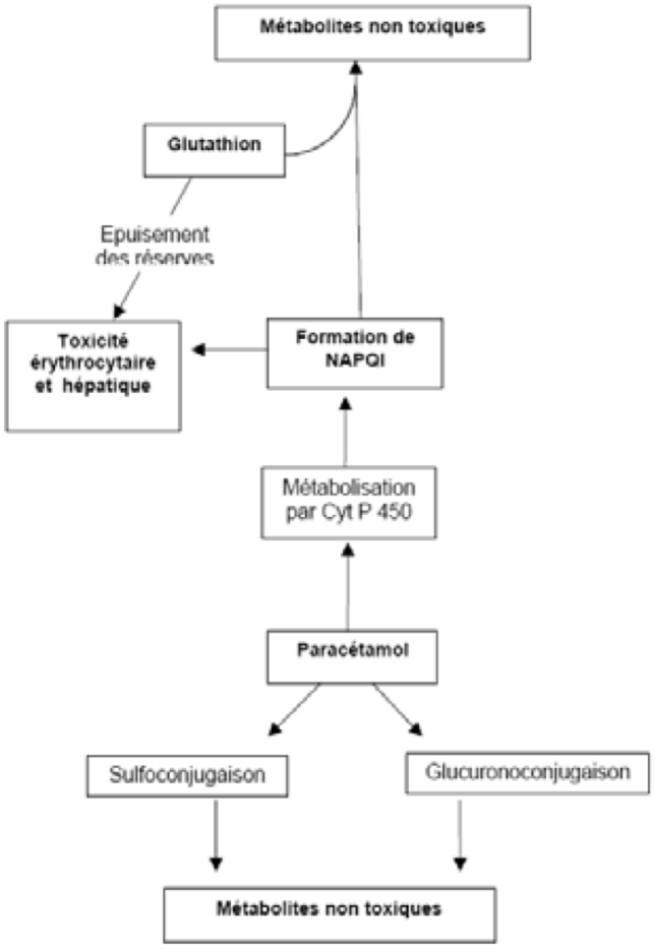


Figure 8 Mécanisme de la toxicité du Paracétamol (55)

4) Indications

Le Paracétamol est couramment utilisé chez l'Homme pour ses effets analgésique et antipyrétique, en raison notamment de sa bonne tolérance.
Chez le chien, le paracétamol est utilisé pour l'analgésie entre **10 et 15 mg/kg**, 2 ou 3 fois par jour selon les auteurs. Cependant l'usage thérapeutique du paracétamol chez l'animal de compagnie est peu fréquent, notamment parce qu'il existe des alternatives plus efficaces et

plus sûres à cette molécule**. Son usage est contre-indiqué chez le chat** (57 ; 55).

5) Dose toxique selon l'espèce

Pour le chien, la toxicité du paracétamol se manifeste à partir de **100 - 200 mg/kg** de paracétamol ingéré (58).

Chez le chat, cette toxicité se présente pour des doses ingérées de paracétamol de l'ordre **de 50 à 100 mg/kg** soit un comprimé de paracétamol 500mg pour un chat de cinq kilogrammes (59). Des cas d'intoxication de chats au paracétamol ont été rapportés pour des **doses de 10 mg/kg** (58).

De plus, si une ingestion n'a pas engendré de signe clinique, l'ingestion de la même dose 4 à 24 heures après peut s'avérer fatale (60).

6) Délai d'apparition et Nature des symptômes

a Signes chez le chat

Les signes cliniques apparaissent dès 1 à 4 heures après l'ingestion. La symptomatologie chez le chat est principalement caractérisée par les conséquences au niveau hématologique. Chez le chat, on observe alors de la tachypnée et de la dyspnée, une tachycardie, parfois des vomissements pouvant être salvateurs, une pâleur puis une cyanose des muqueuses (élément clinique le plus frappant et le plus constant). Un autre élément caractéristique et directement lié à la méthémoglobinémie est la coloration brun - chocolat du sang.

De 3 à 24 heures après l'ingestion, un état de dépression marqué s'installe. Puis en 12 à 48 heures, on observe très souvent un œdème de la face et du cou, plus rarement un œdème des pattes et des conjonctives. Enfin, de manière inconstante, on note une hypothermie, de l'ataxie, une mydriase et des convulsions (59) (60).

b Signes chez le chien

Chez le chien tout comme dans le modèle humain, l'intoxication au paracétamol entraine principalement une nécrose hépatique alors que la méthemoglobinisation sera plutôt faible (60).

Les muqueuses deviennent cyanosées, foncées, anémiées voire ictériques lors d'atteinte hépatique conséquente. Le chien présentera fréquemment des vomissements fréquents, une dépression, une nécrose hépatique centrolobulaire avec augmentation des transaminases.

Plus rarement, on observera un œdème de la face rare, une méthémoglobinisation peu marquée, une anémie et hémoglobinurie.
Une hyperthermie et convulsions lors d'intoxication massive chez les jeunes chiens pourra être observée.

7) Traitement

a Traitement éliminatoire et traitement symptomatique

Pour le paracétamol, si l'animal est dyspnéique ou cyanosé, la priorité sera de le placer sous oxygénothérapie. Il faudra instaurer également une fluidothérapie qui permettra de soutenir la fonction rénale et facilitera l'élimination des métabolites.
Lors d'anémie sévère ou de méthémoglobinémie sévère, il faudra envisager la transfusion sanguine pour augmenter le nombre de globules rouges et favoriser le transport de l'oxygène
Pour effectuer une décontamination gastrique classique, il faut induire les vomissements à l'aide de xylazine puis administrer du charbon activé par voie orale.
Au-delà d'une heure post-ingestion, faire vomir l'animal serait sans intérêt car le paracétamol est extrêmement vite absorbé au niveau du tube digestif.
Quant à l'administration de charbon activé, il faut idéalement qu'elle soit faite dans les deux heures post-ingestion. Au- delà, on ne sait pas si l'ingestion de charbon est efficace.
Le lavage gastrique est moins performant que l'induction de vomissement mais il pourra être fait lorsque l'induction des vomissements est contre-indiquée (61).
Les traitements d'urgence non spécifique ont été développé plus en détail précédemment.

b Traitement spécifique de la Méthémoglobinisation

Il est à mettre en place le plus tôt possible après l'ingestion.
Ce traitement est parfois inutile s'il est instauré plus de 72 heures après l'ingestion. Il faut tout de même le tenter chez le chat, chez qui le métabolisme du paracétamol est très lent.

- N-acétylcystéine (N.A.C)

Le glutathion est la dernière barrière pour lutter contre les phénomènes oxydatifs, or le pool de glutathion est limité. L'administration directe de glutathion n'a donné aucun résultat.
En revanche, administrer des précurseurs à sa synthèse est bénéfique.
Le précurseur principal est la cystéine. Il a été montré que l'administration d'un dérivé de la

cystéine, la N-acétylcystéine (N.A.C) qui sera hydrolysée en L-cystéine, a un effet bénéfique dans le traitement des intoxications au paracétamol.
La N.A.C permet de limiter les dommages oxydatifs sur les érythrocytes, de diminuer le taux de méthémoglobine et donc la formation des corps de Heinz. Elle diminue également la formation de liaisons covalentes, inhibe la péroxydation des lipides et relance la sulfoconjugaison. En revanche, la capacité de la N.A.C à augmenter le pool de glutathion reste limitée. La N.A.C peut avoir comme effets indésirables de provoquer des nausées et des vomissements.
La N.A.C est un mucolytique qu'on trouve dans la pharmacopée humaine. La présentation la plus utilisée est le *EXOMUC®* qui se présente sous forme de poudre orale. Il existe également une présentation sous forme de solution injectable réservée à l'usage hospitalier (*FLUIMICIL®)* (63 ; 63 ; 64).

- Acide ascorbique

L'acide ascorbique ou vitamine C est un antioxydant. Il permet de réduire la bio-activation du paracétamol par le cytochrome P-450 et permet la réduction de la méthémoglobine en hémoglobine. L'acide ascorbique associé à la N.A.C est un traitement classique des intoxications au paracétamol (64 ; 62).

- Sulfate de sodium

Une troisième source de sulfate peut être utilisée, toujours dans le but de relancer la sulfoconjugaison, c'est le sulfate de sodium. Chez le chat, le sulfate de sodium a une efficacité comparable à la N.A.C. (64 ; 62 ; 63).

8) Evolution

L'intoxication au paracétamol entraine l'apparition de troubles cliniques dans les 2 à 12 heures post-ingestion. L'évolution défavorable est généralement rapide, allant vers un coma puis la mort sur vingt-quatre à quarante-huit heures.

Si l'animal survit les trois premiers jours, le pronostic est plus favorable.
Certains symptômes peuvent persister quelques jours après l'intoxication : œdème facial (3 jours), dépression et léthargie (6 jours), anorexie (7 jours).

Il y a des lésions possibles : chez le chat on retrouve essentiellement une congestion hémorragique du foie tandis que chez le chien il y a congestion hémorragique du foie avec nécrose centro lobulaire diffuse.

Au bout de quelques jours, les chats ayant survécu peuvent voir leurs transaminases augmenter et même devenir ictériques. Cependant, l'atteinte hépatique est peu fréquemment observée car elle se fait, chez le chat, à des doses élevées auxquelles le chat succombe la plupart du temps.

Les paramètres biochimiques mettent plus de trois semaines pour reprendre des valeurs normales chez le chat, deux semaines chez le chien ; ce ne sont donc pas des marqueurs fiables de l'évolution.

L'autopsie révèle un œdème pulmonaire et une congestion hémorragique du foie et des reins.

Figure 9 Outil de sensibilisation à la contre - indication du paracétamol chez le chat (source : fondationprotectricedesanimaux.com)

9) *Tableau récapitulatif*

Intoxication par du paracétamol		
	Chien	**Chat**
Description du médicament	Antalgique et antipyrétique chez l'Humain Pas d'utilisation chez l'animal	
Dose Toxique	100-200 mg/kg/ jour pour le chien soit 1g pour un chien de 10kg	50 -100 mg/kg/jour toxicité dès 10mg/kg
Délai d'apparition des symptômes	Le délai d'apparition des symptômes est de 1 à 4h après l'ingestion en cas d'intoxication aigue, 6 à 24h en cas d'ingestion de doses plus faibles.	
Clinique	Méthemoglobinisation peu marquée	**Méthemoglobinisation (cyanose, sang brun)**
	Ictère: nécrose hépatique centro lobulaire avec augmentation des transaminases	Atteinte hépatique: ictère pré-hépatique
	Dépression	Dépression rapide (de 3 à 24h) après ingestion Anorexie, vomissement, hyper salivation
	Vomissements fréquents	Vomissements, dyspnée, tachycardie
	Œdème de la face rare	De 12-48h : Œdèmes face et cou plus rarement des membres
	Hyperthermie et convulsions chez les jeunes chien	Hypothermie (35°C) parfois hyperthermie
		Signes tardifs rares : (2-7 jours après ingestion) Ataxie, convulsions, mydriase, coma
	Anémie et Hémoglobinurie	Anémie régénérative
Traitement spécifique	N-acétyl cystéine (antidote), vitamine C	N-acétyl cytéine, Vitamine C, Sulfate de sodium
Evolution	Coma puis la mort dans les 24 à 48 heures	

Tableau 1 Tableau récapitulatif de l'intoxication au Paracétamol

B. AINS : l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène

L'*ASPIRINE®*, ou acide acétylsalicylique, est un anti-inflammatoire non-stéroïdien et un antipyrétique de la famille des salicylés d'utilisation très courante.
Majoritairement on retrouve une grande partie des médicaments contenant l'acide acétylsalicylique dans les médicaments à visée anti-inflammatoire tels que *ASPIRINE UPSA®*, *ASPIRINE DU RHONE®*, *ASPIRINE VITAMINE C®, ASPRO®,* ainsi que des médicaments ayant une action antiagrégant plaquettaire tels que *KARDEGIC®, ASPEGIC®.*

L'ibuprofène est une molécule utilisée comme anti-inflammatoire non stéroïdien à dose forte ou antalgique et antipyrétique à dose plus faible.
En médecine humaine, l'ibuprofène fait l'objet d'une utilisation très importante comme antalgique et antipyrétique. On trouve plus de vingt spécialités (*ADVIL®, NUROFEN®, NUREFLEX®, IBUPROFENE®,* entre autres) présentées sous formes de comprimés de 200 ou 400 mg.

1) Circonstances des intoxications

Il y a trois circonstances majeures d'intoxications par les A.I.N.S qui sont l'automédication par le propriétaire, l'ingestion accidentelle et l'erreur de dosage par le vétérinaire traitant l'animal ou par le propriétaire lors d'un traitement prescrit par un vétérinaire et mal suivi.

2) Mécanisme général de l'Inflammation

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 qui entre rapidement dans deux voies métaboliques majeures de l'inflammation : la voie cyclo - oxygénase et la voie lipo - oxygénase (65 ; 66).

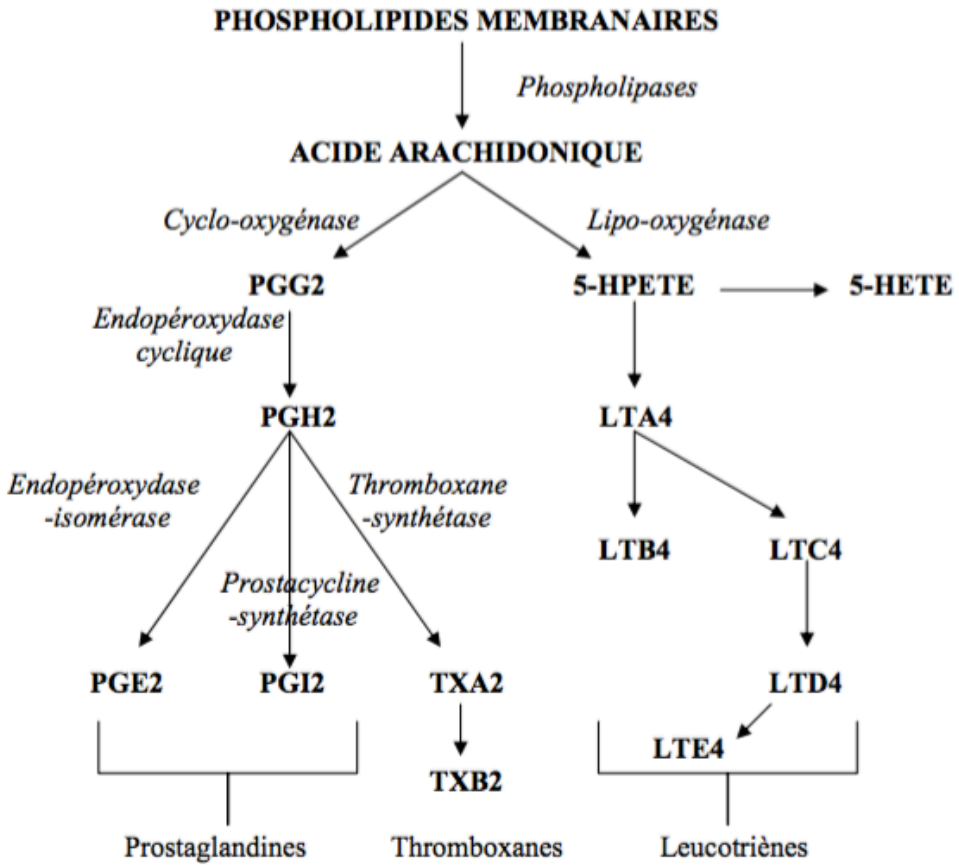


Figure 10 Mécanisme du processus d'inflammation (67)

a La voie de la cyclo-oxygénase

La cyclo-oxygénase est une enzyme présente dans toutes les cellules de l'organisme excepté les hématies matures (67).

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). 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 ». (67)

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...).

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** (69).

b La voie de la lipo-oxygénase

La lipo-oxygénase se trouve uniquement au niveau des poumons, dans les plaquettes et les leucocytes (67).

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 eïcosatétraétanoïque (5-HETE).

Ces substances sont impliquées dans le phase vasculaire mais aussi dans la phase cellulaire de l'inflammation (70). Le principal effet vasculaire des leucotriènes se situe cependant au niveau de l'endothélium des vaisseaux où ils sont responsables d'exsudation plasmatique (71).

3) Mécanisme d'action général des AINS : Inhibition de la cyclo-oxygénase

Les A.I.N.S agissent principalement en empêchant la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo - oxygénase. Le mode d'action des A.I.N.S est de ce fait différent de celui des anti-inflammatoires stéroïdiens (A.I.S) qui agissent eux en bloquant la phospholipase A2 : la synthèse de tous les dérivés de l'acide arachidonique (PG, LT, TBX) est donc inhibée (72 ; 73).

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. Par contre, l'acide acétyl salicylique se fixe irréversiblement sur la cyclo-oxygénase. Une fixation irréversible permet d'expliquer la durée d'action relativement longue de certains AINS à demi-vie réduite (67).

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 élevé, meilleure est donc sa tolérance. La 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 (74).

4) Indications des AINS chez les carnivores domestiques

a L'acide acétylsalicylique

- Chez le chien

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, l'arthrose, les douleurs musculaires et la douleur postopératoire (76). 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.
Enfin, l'activité antigrégante de l'aspirine est exploitée chez le chien dans le traitement des thromboembolies associées au parasitisme du cœur ; la dose requise est alors de 10 mg/kg/j (75).

- Chez le chat (75 ; 76)

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 à 25 mg/kg/jour seraient nécessaires (79).

b L'ibuprofène

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, les arthroses, les affections articulaires ainsi que 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 restreintes 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** (32 ; 33 ; 76).

5) Dose toxique selon l'espèce

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.

a L'acide acétylsalicylique

Les doses ingérées en une prise par les chiens et chats dans la littérature s'échelonnent en moyenne entre **50 et 200 mg/kg**, ce qui correspond à 2 à 8 fois la dose thérapeutique vétérinaire conseillée (77).

Chez le chien, la limite toxique se situe à **50 mg/kg** où on voit apparaître des signes de toxicité digestive (57).

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 (78).

b L'ibuprofène

Selon les études, on trouve des doses ingérées ayant provoqué des symptômes qui vont de 10 mg/kg à 1600 mg/kg ou encore de 42 à 175 mg/kg (79).

A dose thérapeutique, des signes de toxicité digestive peuvent survenir chez le chien et le chat (80 ; 81 ; 82 ; 83). 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. Par exemple, la toxicité gastro - intestinale de l'ibuprofène est plus importante chez le berger allemand et moins importante chez le labrador (84).

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. A une dose supérieure à 300 mg/kg le pronostic vital est réservé (85).

6) Particularités des molécules

a L'acide acétylsalicylique

L'aspirine est essentiellement anti-inflammatoire, antipyrétique, analgésique et antiagrégant plaquettaire. Elle bloque irréversiblement la cyclo – oxygénase en donnant sont groupement acétyl préférentiellement à la COX 1.

L'activité anti-inflammatoire de l'aspirine est surtout présente à haute dose (68). 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 (75).

L'acide acétylsalicylique a plutôt une action antalgique que véritablement analgésique (87). Elle permet donc de soulager les **douleurs d'intensité faible à moyenne**, survenant dans des céphalées, myalgies, arthralgies mais pas les douleurs viscérales (88). En plus de ces actions périphériques, des effets directs de l'aspirine sur le système nerveux central ont été décrits (86 ; 89).

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'agrégation plaquettaire pendant plusieurs jours après administration d'une dose unique (90).

b L'ibuprofène

L'ibuprofène est un inhibiteur réversible de la cyclo-oxygénase (85). Il entre donc en compétition avec l'acide arachidonique au niveau du site actif de la COX (74).
Ses propriétés sont essentiellement anti- inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques.

Chez l'animal, **l'ibuprofène est plus puissant que l'acide acétylsalicylique** tant pour lutter contre l'inflammation que pour réduire la fièvre ou la douleur. Néanmoins, ses propriétés anti-agrégantes n'ont pas la même étendue que celles de l'aspirine (75).
L'ibuprofène a été utilisé expérimentalement pour lutter contre les altérations hémodynamiques lors de choc endotoxinique chez le chien.
Etant donné sa faible marge de sécurité, 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 (*ALGOSEDAL®, MOTRICIT®)* (32).

7) Délai d'apparition et nature des symptômes

Les premiers signes apparaissent en 4 à 6 heures lors d'intoxication aiguë.

- 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 hémorragique, 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 (91).

- 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'AINS, 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 à corps de Heinz chez le chat, hématomes, épistaxis, purpura associés à une augmentation du temps de saignement.

- Troubles hépatiques

Des lésions hépatiques ont été parfois mentionnées (67). 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'acide acétylsalicylique, une acidose métabolique est fréquemment observée. En effet, les salicylés peuvent stimuler directement le centre respiratoire du cerveau, provoquant alors une hyperventilation . Ceci entraîne une excrétion rénale accrue de bicarbonates d'où l'acidose métabolique (67).

8) *Traitement spécifique*

Lors d'intoxication aiguë par absorption massive de comprimés d'A.I.N.S , et contrairement au paracétamol, il n'existe **pas de traitement anti dotal** (92). Le traitement sera donc celui des intoxications en général.
Le traitement non spécifique des intoxications a été traité en début de partie 4.

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.

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 (perfusion de Ringer lactate) (93). Cette perfusion sera également intéressante car elle permettra de combattre l'acidose métabolique souvent observée dans les intoxications par l'acide acétylsalicylique.
En cas d'insuffisance rénale aigue, une fluidothérapie intensive sera réalisée pour la récupération d'une fonction rénale (178). L'hypoprothrombinémie pourra être corrigée par l'administration de vitamine K1 (67).

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 (*PHOSPHALUGEL*®...) et des anti-émétiques (*PRIMPERAN*®...) 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 (93) ou un inhibiteur de la pompe à protons : oméprazole (*MOPRAL*®), à utiliser lors d'échec des antiacides.

9) *Evolution*

L'administration répétée et l'élimination lente sont responsables d'un surdosage fréquent chez le chat. La forme galénique sans enrobage gastro-résistant provoque des irritations gastriques avec nausée et vomissements.
Il peut être intéressant de faire un parallèle entre le tableau clinique observé chez différentes

espèces animales et les symptômes décrits chez l'Homme.

a L'acide acétyl salicylique

- 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 (94).

- Chez les carnivores domestiques

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. Des décès sont même rapportés à des doses de 100 à 110 mg/kg (95).

Chez le chat, il y a prédominance des symptômes dus à la dépression du système nerveux central (prostration et une anorexie), puis des vomissements avec hémorragie gastrique, une hépatite, une anémie, une hypoplasie de la moelle osseuse et une hyperpnée (67).
Des doses de 110 mg/kg peuvent entraîner une anémie sévère, une hypoplasie médullaire, une dépression intense et la mort (96).
Une hyperthermie est également fréquemment rapportée dans cette espèce (et peut parfois faire suite à une hypothermie) (93).

b 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 coma. Une insuffisance rénale aiguë avec hématurie et protéinurie est également possible (33).

- Chez les carnivores domestiques

Chez le chien, pour une dose de 100 à 125 mg/kg, on observe d'abord une atteinte digestive (vomissements, diarrhée, douleur abdominale, anorexie).
A partir de 175 à 200 mg/kg, les reins commencent à être touchés (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.
Il a été montré par ailleurs que des ulcères gastriques perforants pouvaient se former parfois chez le chien lors d'administration prolongée (ibuprofène : 8 mg/kg/jour pendant 1 mois).

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 (85).

10) Tableau récapitulatif

<table>
<tr><th colspan="4">Intoxication par de l'ASPIRINE® (acide acétyl salicylique)</th></tr>
<tr><th colspan="2"></th><th>Chien</th><th>Chat</th></tr>
<tr><td colspan="2">Description du médicament</td><td colspan="2">Antalgique, Anti-inflammatoire, antipyrétique, antiagrégant plaquettaire.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Utilisations</td><td colspan="2">Maladies orthopédiques inflammatoires et dégénératives : Polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, les douleurs musculaires et la douleur postopératoire</td></tr>
<tr><td colspan="2">Doses toxiques</td><td colspan="2">En moyenne entre 50 et 200 mg/kg (2 à 8 doses thérapeutiques conseillées)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Délai d'apparition des symptômes</td><td colspan="2">Le délai d'apparition des symptômes est 4 à 6 heures lors d'intoxication aiguë.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Clinique</td><td>Troubles digestifs</td><td>Vomissements quasi-systématiques, diarrhée hémorragique, signes d'ulcérations</td><td>Souvent Anorexie seule, Anémie. Possible diarrhée, vomissements</td></tr>
<tr><td>Troubles rénaux</td><td colspan="2">Oligurie, anurie avec parfois une augmentation importante de l'urémie
Selon des cas, ne néphrite interstitielle aiguë, un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale</td></tr>
<tr><td>Troubles nerveux et généraux</td><td>Chez les jeunes chiens, des convulsions sont fréquemment observées.</td><td>La prostration précédant souvent un coma.</td></tr>
<tr><td>Troubles hématologiques</td><td></td><td>Anémie à corps de Heinz chez le chat, hématomes, épistaxis, purpura associés à une augmentation du temps de saignement.</td></tr>
<tr><td>Troubles hépatiques</td><td colspan="2">Des lésions hépatiques ont été parfois mentionnées</td></tr>
<tr><td>Troubles métaboliques</td><td colspan="2">Acidose métabolique est fréquemment observée</td></tr>
<tr><td colspan="2">Traitement spécifique</td><td colspan="2">Pas d'antidote
Traitement symptomatique et éliminatoire
Diète complète pendant 12 heures avec réintroduction progressive de l'eau sur 12 à 24 heures</td></tr>
<tr><td colspan="2">Evolution</td><td colspan="2">Signes digestifs prépondérants même à petites doses (à partir de 50 mg/kg)</td></tr>
</table>

Tableau 2 Tableau récapitulatif de l'intoxication à l'Aspirine

<table>
<tr><th colspan="4">Intoxication par de l’Ibuprofène</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>Chien</td><td>Chat</td></tr>
<tr><td colspan="2">Description du médicament</td><td colspan="2">Antalgique, Anti-inflammatoire, anti –pyrétique, antiagrégant plaquettaire (moins que l’Aspirine).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Utilisations</td><td colspan="2">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.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Dose Toxique</td><td>A partir de 100 mg/kg chez le Chien selon lésions rénales préexistantes, âge et race de l’animal</td><td>A partir de 50 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="2">Délai d'apparition des symptômes</td><td colspan="2">Le délai d’apparition des symptômes est 4 à 6 heures lors d’intoxication aiguë.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Clinique</td><td>Troubles digestifs</td><td>Vomissements quasi-systématiques, diarrhée hémorragique, signes d'ulcérations</td><td>Souvent Anorexie seule, Anémie. Possible diarrhée, vomissements</td></tr>
<tr><td>Troubles rénaux</td><td colspan="2">Oligurie, anurie avec parfois une augmentation importante de l'urémie
Selon des cas, ne néphrite interstitielle aiguë, un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale</td></tr>
<tr><td>Troubles nerveux et généraux</td><td>Chez les jeunes chiens, des convulsions sont fréquemment observées.</td><td>La prostration précédant souvent un coma.</td></tr>
<tr><td>Troubles hématologiques</td><td></td><td>Anémie à corps de Heinz chez le chat, hématomes, épistaxis, purpura associés à une augmentation du temps de saignement.</td></tr>
<tr><td>Troubles hépatiques</td><td colspan="2">Lésions hépatiques</td></tr>
<tr><td colspan="2">Traitement spécifique</td><td colspan="2">Pas d’antidote
Traitement symptomatique et éliminatoire
Diète complète pendant 12 heures avec réintroduction progressive de l’eau sur 12 à 24 heures</td></tr>
<tr><td colspan="2">Evolution</td><td colspan="2">Intoxications aigue et chronique si petites doses administrées pendant une longue période</td></tr>
</table>

Tableau 3 Tableau récapitulatif de l'intoxication à l'Ibuprofène

C. Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques ont été les premiers antidépresseurs découverts. Ce sont des molécules très largement utilisées en médecine humaine ; certaines spécialités humaines sont également utilisées en traitement de certains troubles du comportement en médecine vétérinaire (voir partie 3).
On peut noter, parmi ces molécules, l'amitriptylline (*ELAVIL®, LAROXYL®)*, clomipramine (*ANAFRANIL®* ou *CLOMICALM®*, spécialité vétérinaire), doxepine (*QUITAXON®)* ou imipramine (*TOFRANIL®)*.

Il faut noter que deux antidépresseurs possèdent une présentation vétérinaire ; il s'agit de la clomipramine (*CLOMICALM®*) qui, avec la sélégiline (*SELGIAN®*) faisant partie des IMAO,. Ce sont logiquement les deux antidépresseurs les plus utilisés chez l'animal.

1) Circonstances des intoxications

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 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.

2) Mécanismes d'action

Les effets immédiats de ces molécules seraient dus au blocage de la noradrénaline et de la sérotonine sans effet sur les autres étapes du devenir des amines (stockage, synthèse, libération). Toutefois d'autres effets ont été décrits : inhibition de la recapture de la dopamine, effet sur les récepteurs histaminergiques et muscariniques.
La pharmacocinétique des tricycliques est complexe et très variées d'une molécule à l'autre. De manière générale, on peut dire qu'ils possèdent une bonne résorption, une très forte liaison aux protéines plasmatiques, un métabolisme par N-démethylation avec formation de métabolites actifs, une demi- vie prolongée permettant souvent une seule prise quotidienne et un passage transplacentaire et dans le lait maternel.

3) Mécanisme de toxicité

Les antidépresseurs tricycliques possèdent des effets indésirables non négligeables :

- Des effets anticholinergiques centraux et périphériques (syndrome confusionnel, constipation, rétention urinaire, tachycardie, broncho dilatation).
- Des effets antihistaminiques et orexigènes.
- Un effet vasodilatateur périphérique avec possibilités d'hypotension orthostatique
- La diminution du seuil épileptogène, risque de confusion
- Une **cardiotoxicité** :

L**'effet quinidine-like** sur le système cardio-vasculaire est ce 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.

L'effet stabilisant de membrane peut aboutir à des arythmies ventriculaires pouvant donner des **fibrillations ventriculaires**. L'hypotension sévère qui peut être constatée peut être également suivie d'un arrêt cardiaque (52).

4) Dose toxique selon l'espèce

De manière générale, une dose **supérieure à 15 mg/kg** est considérée comme très dangereuse, tandis que la dose létale orale chez le chien et le chat est estimée à 17 mg/kg.

Chez l'Homme comme chez l'animal, les antidépresseurs tricycliques sont des molécules qui entraînent le plus de complications à une dose assez proche de la dose thérapeutique.

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.

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 (33).

5) Indications

Les indications des antidépresseurs tricycliques sont nombreuses :

- Le traitement des états dépressifs : Indication majeure des antidépresseurs chez l'Animal. On utilisera des antidépresseurs possédant des effets sédatifs (clomipramine, imipramine par exemple) chez les animaux dont le tableau dépressif est caractérisé par

des réactions émotionnelles exacerbées et gênantes (dépressions chroniques de l'adulte et sujet âgé).

- Le traitement des anxiétés permanentes
- Le traitement des états d'hyper attachement : d'une façon générale, tous les antidépresseurs sont actifs sur l'hyper attachement
- Le traitement des déficits cognitifs du chien âgé : la clomipramine permettent de réorganiser et de récupérer les compétences de l'animal tout en améliorant son humeur (32).

6) Délai d'apparition et nature des symptômes

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.
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 symptômes sont d'emblée gravissimes.
Les antidépresseurs tricycliques ont des effets toxiques prononcés sur : Le système cardio-vasculaire, le système parasympathique 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 (97). On peut observer également une **vasodilatation**, une hypotension ainsi que des œdèmes pulmonaires (99). La plupart de ces signes sont dus aux effets anticholinergiques des tricycliques.
Cependant ces effets ne sont que rarement responsables de la mort de l'animal lorsqu'elle survient. La cardiotoxicité décrite au dessus est le risque principal de l'intoxication aux anti-dépresseurs tricycliques.

7) Traitement

Aucun antidote à une intoxication par les antidépresseurs n'est pour le moment connu. Le traitement va donc être celui des intoxications en général retrouvé en partie 4. On peut cependant lui apporter quelques précisions.

Les intoxications aux tricycliques comportent les cas les plus graves parmi les autres

antidépresseurs (100). En cas d'absence de signes cliniques et d'ingestion récente (15 minutes maximum), un vomissement sera provoqué le plus rapidement possible. Du charbon végétal sera ensuite administré.

En cas d'absorption de tricycliques, une **surveillance cardiaque** doit être réalisée. Si l'animal présente des symptômes, on procédera aux mesures d'urgence de réanimation, avec administration de diazépam en cas de convulsions, mis en place d'une voie veineuse et d'une ventilation assistée en cas de coma. Au cas où l'animal présente une anomalie de conduction cardiaque, une perfusion de bicarbonate de sodium doit être mise en place. 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 (97).

Dans le plasma, une concentration en amitriptylline supérieure à 0,3 mg/L est considérée comme diagnostique d'une intoxication (101).

8) Evolution

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. 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 (98).

9) *Tableau récapitulatif*

<table>
<tr><th colspan="3">Intoxication par des antidépresseurs tricycliques</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>Chien</td><td>Chat</td></tr>
<tr><td colspan="2">Description du médicament</td><td colspan="2">Antidépresseurs de la famille de l’imipramine</td></tr>
<tr><td colspan="2">Utilisations</td><td colspan="2">Traitement des états dépressifs
Traitement des anxiétés permanentes
Traitement des états d’hyper attachement
Traitement des déficits cognitifs du chien âgé</td></tr>
<tr><td colspan="2">Dose Toxique</td><td colspan="2">Dose supérieure à 15 mg/kg = très dangereuse
Dose létale orale = 17 mg/kg.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Délai d'apparition des symptômes</td><td colspan="2">30 minutes après l’ingestion, la mort peut survenir en une à deux heures si le patient n’est pas traité</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Clinique</td><td>Troubles Cardio- vasculaire</td><td colspan="2">Conséquences de l’effet quinidine-like : Tachycardie, ou bradycardie, arythmies cardiaques (fibrillation ventriculaire), vasodilatations, hypotension, œdèmes pulmonaires</td></tr>
<tr><td>Troubles du système parasympathique</td><td colspan="2">Léthargie, ataxie, vomissements</td></tr>
<tr><td>Troubles du SNC</td><td colspan="2">Hyperactivité, troubles du comportement, mydriase, tremblements, convulsions, coma</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">Hyperthermie, Rétention urinaire, diminution des sécrétions</td></tr>
<tr><td colspan="2">Traitement spécifique</td><td colspan="2">Aucun antidote connu
Traitement symptomatique et éliminatoire général
Surveillance cardiaque</td></tr>
<tr><td colspan="2">Evolution</td><td colspan="2">Urgence vétérinaire
Dose létale 17 mg/kg soit 170mg pour un chien de 10kg = 2 comprimés de clomipramine 75mg
Pronostic bon si pris à temps</td></tr>
</table>

Tableau 4 Tableau récapitulatif de l’intoxication aux antidépresseurs tricycliques

D. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont une classe de médicaments aux propriétés hypnotiques, anxiolytiques, antiépileptiques, amnésiantes et myorelaxantes. Elles sont souvent utilisées pour soulager à court terme l'anxiété, l'insomnie sévère ou incapacitante. Chez l'homme, l'usage à long terme peut être problématique à cause de l'apparition d'une tolérance et 'une dépendance.

Ce sont des molécules très largement utilisées en médecine humaine : diazépam *(VALIUM®),* bromazépam (*LEXOMIL®),* lorazépam (*TEMESTA®)* etc.

On rencontre moins de spécialités en médecine vétérinaire : le Zolazépam associé au Tilétamine dans le *ZOLETIL®* qui est un agent anesthésiant (32).

1) Circonstances des intoxications

Généralement, l'intoxication se fait par ingestion accidentelle de benzodiazépines destinées aux propriétaires de l'animal. 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.

2) Métabolisme des benzodiazépines

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 (102).

L'administration par voie rectale permet d'obtenir une absorption presque aussi rapide que lors d'une administration intraveineuse ; elle s'avère par conséquent très intéressante lorsque la voie veineuse est difficile d'accès comme c'est souvent le cas chez les carnivores domestiques lors de convulsions (103).

Dans le sang, les benzodiazépines se lient aux protéines plasmatiques avec un degré de fixation dépassant souvent les 85 %. 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 puis dans une seconde phase la substance blanche du système nerveux central (104).

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 (105).
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 (104).

Les biotransformations hépatiques sont rapides et intenses. La plupart des benzodiazépines sont métabolisées par les réactions de phase I. Il s'agit surtout de réactions d'oxydations. Elles aboutissent à des métabolites actifs qui sont les principaux métabolites de la plupart des benzodiazépines. Ainsi chez le chien, l'activité du *VALIUM®* est due à 50 % au diazépam lui-même et à 50 % à ses métabolites (106). Il est important de souligner que ces métabolites ont généralement une demi-vie plus longue que les composés originels. Ceci crée par conséquent des difficultés en médecine humaine pour déduire des règles de prescription (107 ; 113).

3) Mécanisme de la toxicité

Les intoxications aux benzodiazépines sont **plus fréquentes chez le chat**. Ce phénomène s'explique par le **déficit en glucuronoconjugaison** expliquée précédemment en partie 2, dans le même cas que pour le paracétamol. Ainsi, les temps de demi-vie des benzodiazépines seront plus longs chez le chat que le chien. Cela augmentera leur toxicité.

4) Doses toxiques

Les informations apportées sur les doses toxiques ou létales moyennes varient selon les sources. Chez le chien, la dose toxique du bromazépam est supérieure à 1 mg/kg, celle du zolpidem semble également être supérieure à 1 mg/kg et celle du diazépam semble être supérieure à 10 mg/kg (58).
Chez le chien, la **dose létale moyenne est supérieure à 800 mg/kg pour le diazépam** alors qu'elle est de **1 à 3 g/kg pour les autres molécules** de la famille des benzodiazépines (60). Une dose de 22 mg/kg de diazépam chez le chien engendre une ataxie et de la léthargie (59).

5) Indications

- 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. Il faut noter que ceci peut constituer un traitement d'entretien de l'épilepsie féline (109) contrairement à l'espèce canine dans laquelle il est préférable d'utiliser le phénobarbital (*GARDENAL®)*.

- Anesthésiologie :

Les benzodiazépines sont utilisées très fréquemment en pré-anesthésie vétérinaire. Elles permettent de prévenir d'éventuelles crises convulsives lors d'utilisation d'α2 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 (*VALIUM®)* et le midazolam (*HYPNOVEL®)*.

- Troubles du comportement :

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 pendant le sommeil paradoxal , dans lesquelles le bromazépam et le clorazépate (*TRANXENE®)* sont efficaces, ainsi que les anxiétés permanentes avec granulome de léchage pour lesquelles c'est le chlordiazépoxide (*LIBRIUM®)* 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.
Le diazépam (*VALIUM*®) est également utilisé contre le marquage urinaire chez le chat. Il se révèle également très utile dans le traitement du tétanos (110).

6) Délai d'apparition et nature des signes cliniques

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). En fait, on peut classer les troubles observés en trois catégories : les signes résultant d'une dépression du système nerveux central, les signes résultant d'une stimulation du système nerveux central et les autres signes (digestifs et cardio-

respiratoires essentiellement) (52).

7) Traitement

Le traitement de l'intoxication par les benzodiazépines fait tout d'abord appel aux mesures générales d'urgence (vomitifs, charbon, diurèse forcée). Une assistance cardio-respiratoire pourra s'avérer nécessaire dans les cas graves. Ce traitement général non spécifique a été développé en début de partie 4.

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.

Le traitement spécifique de cette intoxication fait appel à l'utilisation d'un antidote : le **flumazénil (*ANEXATE®*).** Ce traitement n'est à utiliser qu'en cas de coma aréactif, ce qui est exceptionnel chez l'animal.

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 (105). C'est un antagoniste compétitif, rapide et spécifique qui permet une inversion rapide des effets sédatifs, hypnotiques et comateux des benzodiazépines (52).

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 (111). Cette molécule est réservée à l'usage hospitalier et est donc difficile à trouver. Sa demi-vie est courte et il est peut-être nécessaire de renouveler l'administration.

8) Evolution

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. 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 (112).

9) Tableau récapitulatif

<table>
<tr><th colspan="4">Intoxication par des Benzodiazépines</th></tr>
<tr><th colspan="2"></th><th>Chien</th><th>Chat</th></tr>
<tr><td colspan="2">Description du médicament</td><td colspan="2">Anxiolytiques, hypnotique, anticonvulsivant, myorelaxant</td></tr>
<tr><td colspan="2">Utilisations</td><td colspan="2">Traitement des convulsions
Anesthésiologie
Troubles du comportement</td></tr>
<tr><td colspan="2">Dose Toxique</td><td>Dose létale moyenne est supérieure à 800 mg/kg pour le diazépam
1 à 3 g/kg pour les autres molécules de la famille des benzodiazépines.</td><td>Variables selon les molécules</td></tr>
<tr><td colspan="2">Délai d'apparition des symptômes</td><td colspan="2">15 minutes à 4 heures selon les cas mais il est en général bref (inférieur à 2 heures).</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Clinique</td><td>Dépression du SNC</td><td colspan="2">Signes « hypo » surtout chez les grands chiens: sommeil, prostration, ataxie, coma, hypothermie, rares vomissements</td></tr>
<tr><td>Stimulation du SNC</td><td colspan="2">Signes « hyper » : agitation, hyperactivité, excitation, tremblements, convulsions, hyperthermie, agressivité par levée des inhibitions</td></tr>
<tr><td>Signes Digestif</td><td colspan="2">Effet orexigène</td></tr>
<tr><td>Signes cardio respiratoires</td><td colspan="2">Parfois coma mais rare car marge thérapeutique importante</td></tr>
<tr><td colspan="2">Traitement spécifique</td><td colspan="2">Flumazénil (ANEXATE®)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Evolution</td><td colspan="2">Pronostic est généralement bénin
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</td></tr>
</table>

Tableau 5 Tableau récapitulatif de l'intoxication aux benzodiazépines

Conclusion de la partie 4

Ces molécules sont les médicaments les plus souvent ingérés par les animaux de compagnies, de manière volontaire ou involontaire. D'apparence parfois assez banales tant par leur utilisations fréquentes que la dose toxiques est proche de la dose indiquée, les conséquences, si l'animal n'est pas pris en charge rapidement, peuvent être fatales. Cela vient du fait du métabolisme de l'animal, différent de celui de l'humain et de leur faible poids. D'où l'importance de bien connaître et informer le propriétaire des numéros d'urgence à contacter en cas de mésusage d'un produit.

Partie 5 : Les limites des connaissances du pharmacien d'officine en pharmacie vétérinaire

I. La place du pharmacien en pharmacie vétérinaire : le conseil officinal

A. La délivrance à la suite d'une ordonnance

L'ordonnance provient d'une prescription par un vétérinaire et doit suivre la consultation de l'animal. Cette prescription obéit aux mêmes règles que pour le médicament destiné à l'homme. Ordonnances simples et ordonnances sécurisées sont exigibles dans les mêmes conditions.

Il convient de dispenser les médicaments dans le respect de la prescription et de poursuivre les conseils donnés lors de la consultation. Le pharmacien reste le spécialiste du médicament et doit entourer la délivrance des produits d'un conseil adapté à son interlocuteur. Le pharmacien aide à une meilleure exécution de l'ordonnance du vétérinaire prescripteur, en apportant des renseignements utiles sur la maladie, la thérapeutique et la façon de prendre les médicaments. C'est un travail complémentaire de celui du vétérinaire qui n'a pas toujours le temps de le faire complètement. De même que le client, en sortant du cabinet vétérinaire n'a pas forcément posé toutes les questions qui lui viennent à l'esprit, passée l'émotion de la consultation.

Il faut rappeler que la pharmacologie des médicaments à usage humain n'est pas fondamentalement différente de celle des médicaments à usage vétérinaire puisque les médicaments retenus pour usage humain ont été testés initialement chez l'animal, notamment le rat et le chien, et qu'il y a globalement une bonne concordance entre ce que l'on observe chez l'animal et chez l'homme (117).

Des différences existent cependant, si bien que l'extrapolation pure et simple des données connues chez l'homme n'est pas toujours possible. Elles sont d'ordre soit pharmacocinétique soit d'ordre pharmacodynamique. La pharmacocinétique d'un principe actif peut varier considérablement d'une espèce à l'autre : par exemple le paracétamol est relativement bien toléré chez l'homme, utilisé à tout âge, chez la femme enceinte et allaitante. En revanche, il est très toxique chez le chat.

Sur le plan pharmacodynamique, des effets différents peuvent être observés pour une même

substance, en raison des variations interspécifiques soit dans le tissu-cible, soit dans les récepteurs ou les voies de transduction exprimés par ce tissu.
Il n'y a pas de dictionnaire type Vidal® pour les médicaments vétérinaires mais il existe un répertoire des spécialités vétérinaires intitulé « Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires » (D.M.V.) commercialisé par les éditions du Point Vétérinaire (32).
Quelques spécialités peuvent y échapper, mais la plus grande partie des médicaments y est répertoriée. Par contre, il n'existe malheureusement pas d'ouvrage de référence de pharmacologie vétérinaire en langue française. De tels ouvrages existent en langue anglaise. Il en est de même en ce qui concerne des guides de thérapeutique vétérinaire.

B. La délivrance à la suite d'un conseil et le rôle du pharmacien

A travers l'acte conseil, le public attend du pharmacien une approche supérieure due à ses connaissances du médicament et de ses indications. La pharmacie, d'accès facile, est un relais primordial pour celui qui entre y demander conseil.
Comme en médecine humaine, le pharmacien est d'abord un conseiller pour répondre efficacement et rapidement à l'angoisse du propriétaire qui lui demande une aide. D'autant plus que ce dernier n'a pas la possibilité financière de consulter d'emblée le vétérinaire. Ainsi, le pharmacien peut apporter immédiatement un réconfort et parfois une solution simple et rapide à de petits problèmes quotidiens.

L'attitude du pharmacien à l'écoute du patient créé un climat de confiance qui le sécurise : il répond à son inquiétude et le réconforte. De l'expression du symptôme à l'interprétation de l'hypothèse à la confirmation par le questionnement, le pharmacien joue ainsi son rôle de conseiller avisé.
A partir de ce moment, le pharmacien engage sa responsabilité et doit faire preuve de prudence, trois cas se présentent à lui :

- Il considère que l'animal présente des signes bénins ne justifiant pas de traitement spécifique à une pathologie. Il dispense alors des conseils de bon sens destinés à prévenir une évolution et à rassurer (hygiène, prévention, éducation sanitaire...)

- Il a la certitude de pouvoir enrayer la maladie grâce à l'arsenal thérapeutique dont il dispose et dont il connaît bien les indications, les effets secondaires et les modalités d'utilisation. Le conseil doit être efficace sur ces pathologies bénignes sans jamais masquer une pathologie grave.
- Il pense que la maladie nécessite un avis médical, dans ce cas, il doit parfois user de persuasion afin d'engager son client dans cette démarche. Une thérapeutique d'attente se justifiera souvent dans le but de rassurer le client.

Le moindre doute sur la détermination de la maladie ou les éléments de réponse que le pharmacien pourra apporter, devra le conduire à orienter son interlocuteur vers un vétérinaire alors même que le propriétaire n'y avait pas forcément pensé. C'est une part de l'activité du pharmacien dont le meilleur conseil peut être parfois de ne rien vendre (135 ; 136).

II. Les sources d'informations du Pharmacien

A. Formation initiale : L'enseignement de la pharmacie vétérinaire

La formation vétérinaire du pharmacien d'officine est enseignée à Marseille en 4e année de faculté, uniquement en filière officine. La pharmacie vétérinaire représente globalement un module d'une vingtaine d'heures. En fonction des universités, le contenu des cours peut différer quelque peu.

Le volume horaire de la pharmacie vétérinaire est assez faible par rapport aux différences physiologiques du modèle humain par rapport au modèle animal, ainsi qu'aux diverses molécules utilisées chez les animaux.

Le programme de la faculté de Marseille contient des rappels de législation du médicaments vétérinaire, une présentation du centre antipoison, du conseil officinal lors de voyage (soins et mal des transports). La formation comprend des notions sur les parasites et antiparasitaires, la vaccination ainsi que des cas de comptoirs.

Chaque délivrance devient spécifique et ne s'appuie pas seulement sur des connaissances en matière de médication humaine, malgré la similitude des molécules utilisées, mais elle doit être appliquée au modèle animal avec des connaissances appropriées.

D'où les limites du pharmacien d'officine, la physiologie de chaque race ayant ses particularités, il ne s'agit pas de faire des pharmaciens des vétérinaires mais d'optimiser leurs connaissances du médicament en l'appliquant à l'environnement animal.

B. Les formations continues postuniversitaires

Il existe plusieurs Diplômes Universitaires (DU) qui complèteront la formation initiale des pharmaciens. Les contenus peuvent varier.

Comme tout professionnel de santé, le pharmacien a une obligation de DPC (Développement professionnel continu) prévu dans le CSP à l'article L4236-1 à L4236-4.

Cette formation a pour objectif de mettre à jour et perfectionner ses connaissances.

Seules 6 facultés en 2017 en France sont habilitées à dispenser un enseignement sous forme de Diplôme d'Etudes Supérieures d'Universitaire (DESU) une session par an, avec comme prérequis un Bac+5.

Intitulé du D.U	Ville	Durée	Tarif	Site de la faculté
DU pharmacie vétérinaire pour les animaux de compagnies	Besançon	40h en 1 semaine au mois de juin	690€	www.formations.univ-fcomte.fr
DU pharmacie vétérinaire	Caen	120h en 3 semaines sur 3 mois	1600€	www.ufrpharmacie.univcaen.fr
DUEC pharmacie vétérinaire	Lille	102h en 3 semaines	800€	www.pharmacie.univ-lille2.fr
DU médicaments vétérinaire	Lyon	108h en 3 semaines	1400€	www.ispb.univ-lyon1.fr
DESU pharmacie vétérinaire	Marseille	160h sur 6 mois	1000€	www.pharmacie.univ-mrs.fr
DU pharmacie vétérinaire	Nantes	120h	1652€	www.univ-nantes.fr

Tableau 6 Liste des DU pharmacie vétérinaire en France en 2017

Le programme du DU varie selon les facultés. La formation est généralement focalisée sur la pharmacie vétérinaire des petits et grands animaux, des notions de législation, physiologie et

nutrition. Etant donné que le nombre de participants est limité et le coût de la formation parfois élevé, ces DU ne permettent pas un accès aisé à tous les pharmaciens (tarif du tableau de l'année 2017 pour la formation continue). En annexe 5, on retrouve la fiche descriptive du DU de la faculté de pharmacie de Marseille.

Il n'y a pas de formation post-universitaire commune aux vétérinaires et aux pharmaciens. Cela est regrettable car cela aurait permis un premier contact entre les deux corps de métier, un échange et une coopération plus efficace.

C. Autres points d'informations

Les sources d'information concernant le domaine vétérinaire sont variées :

- La presse : Le Moniteur des Pharmacies et des laboratoires propose régulièrement des cahiers de formation. Parmi ceux-ci, on note de temps en temps des dossiers sur le domaine vétérinaire.
- Internet : c'est une des sources d'information de plus en plus utilisée aujourd'hui. On peut y retrouver les articles et dossiers traités dans la presse spécialisée.

Des sites particuliers destinés aux officinaux existent, c'est le cas par exemple de http://www.pharmavet.net/. Le but est d'aider les officinaux qui le souhaitent à développer leur rayon vétérinaire et le conseil.

Pharmavet est un outil d'information et de formation pour le pharmacien et toute son équipe : l'actualité de la profession, les nouveaux produits, des cas de comptoirs, une rubrique pathologie, des techniques et des conseils autour des 3 populations animalières : animaux de compagnie, animaux de rente et les chevaux.

- La formation par les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires :

Cette source d'information a le mérite d'exister, d'être accessible et de répondre aux mieux aux attentes des pharmaciens et de l'équipe officinale. En effet, les produits leur sont exclusivement destinés. Les laboratoires proposent des formations à l'équipe officinale mais aussi des éléments promotionnels pour les aider dans leur conseil quotidien : tableaux avec arbre décisionnel, livrets d'information à usage des propriétaires et/ou détenteurs d'animaux. (121 ; 122)

Tout ceci permet de donner un support et de valoriser le conseil du pharmacien et de son équipe.

Conclusion

Cette thèse était initialement prévue pour expliquer les utilisations possibles des médicaments humains chez nos amis les animaux ainsi que les possibles intoxications. J'avais un projet ambitieux qui était de penser que par ce biais, je pourrai mieux conseiller les propriétaires d'animaux.

Cependant je me suis rendue compte que la difficulté du conseil vétérinaire à l'officine repose sur la communication. En médecine humaine, le conseil officinal dans le cas où il n'y a pas d'ordonnance, est effectué après un interrogatoire détaillé.

Chez l'animal, le dialogue passe par un intermédiaire : le propriétaire. Les symptômes sont parfois masqués, le propriétaire peut donc ne pas remarquer un changement de comportement. La physiologie de l'animal, différente de celle de l'homme et son possible état pathologique, guideront le diagnostic que le vétérinaire posera. Il se basera sur les observations cliniques et examens biologiques et d'imagerie, ses connaissances et son expérience du modèle animal.

Le pharmacien est tout d'abord un professionnel de santé humaine. Sans une étude de la physiologie de l'animal de compagnie, des affections congénitales et faiblesses de chaque espèce, l'automédication vétérinaire par médicaments à usage humain sans la connaissance des toxicités qu'ils peuvent entrainer chez l'animal est risquée.

En conséquent, nous conseillerons à tout propriétaire se rendant compte que l'animal a ingéré un médicament pouvant présenter une toxicité, de contacter avant tout leur vétérinaire. En effet, une intoxication prise en charge tardivement présente un pronostic vital parfois beaucoup plus sombre que si l'intoxication avait été prise à temps.

Une coopération active entre pharmacien et vétérinaire est donc essentielle. Pourtant cette collaboration pourrait encore être développée à ce jour, afin d'aboutir à une prise en charge complète et cohérente de la santé de nos animaux de compagnie.

Bibliographie

(1) Legifrance Code De La Santé Publique [En Ligne], Www.Legifrance.Gouv.Fr Consulté Le 19 Avril 2017, Article L5111-1

(2) Legifrance Code De La Santé Publique [En Ligne], Www.Legifrance.Gouv.Fr Consulté Le 19 Avril 2017, Article L5141-1
(3) Legifrance Code De La Santé Publique [En Ligne], Www.Legifrance.Gouv.Fr Consulté Le 19 Avril 2017, Article L 5143-1
(4) Legifrance Code De La Santé Publique [En Ligne], Www.Legifrance.Gouv.Fr Consulté Le 19 Avril 2017, Article L5143-4
(5) Legifrance Code De La Santé Publique [En Ligne], Www.Legifrance.Gouv.Fr Consulté Le 19 Avril 2017, Loi N°75-409 Du 29 Mai 1975 Modifiant Le Titre V Du Code De La Santé Publique
(6) Legifrance Code De La Santé Publique [En Ligne], Www.Legifrance.Gouv.Fr Consulté Le 19 Avril 2017, Articles L. 5132-1, L. 5132-6, L. 5132-7,
(7) Legifrance Code De La Santé Publique [En Ligne], Www.Legifrance.Gouv.Fr Consulté Le 19 Avril 2017, Article R 5132-31
(8) Markus J-P., Cristol D., Peigné J., Sprungard S., Code De La Santé Publique, 30ème Edition, Paris : Edition Collectif Dalloz, 2016, R. 5132-2 Arrêté Du 24 Avril 2012
(9) Legifrance Code De La Santé Publique [En Ligne], Www.Legifrance.Gouv.Fr Consulté Le 19 Avril 2017, Article 5121-122
(10) Markus J-P., Cristol D., Peigné J., Sprungard S., Code De La Santé Publique, 30ème Edition, Paris : Edition Collectif Dalloz, 2016, Article R 5132-80 Et Arrêté Du 22 Février 1990
(11) Chien.fr La communauté des amoureux chiens, [En Ligne], Consulté Le 19 Avril 2017, www.chien.fr
(12) Legifrance Code De La Santé Publique [En Ligne], Www.Legifrance.Gouv.Fr Consulté Le 19 Avril 2017, Loi No 99-5 Du 6 Janvier 1999
(13) Serres F., 2012, Intoxication A La Digoxine, Ed Le Point Vétérinaire Canin Numéro 331, 2012
(14) Airault A. 2011, Médicaments Vétérinaires Chez Les Animaux De Compagnie Analyse De La Pratique Officinale, 2011
(15) Petit S. Et Al., 2013, Dictionnaire Des Médicaments Vétérinaires Et Des Produits De Santé Animale, Ed Med'com, 2013
(16) Parlementier L. Et Parlementier G., 2008, Guide Thérapeutique 5e Ed, Ed Massons, 2008.
(17) Anctil M. Et Al., 2006, Physiologie Animale, Ed De Boeck, Université De Bruxelles, 2006, P 675
(18) Wolter R., 2002, L'alimentation Du Chat, Ed Le Point Vétérinaire, 2002 P 271
(19) Collie-Online.Com [En Ligne], Consulté Le 19 Avril 2017
(20) Livre Officiel des Origines Félines, [En Ligne], Consulté Le 19 Avril 2017 www.loof.asso.fr
(21) Allain P., 2000, Les Médicaments 3ème Ed, Ed Cdm Bouchemaine 2000, P 500
(22) Hjelle, Jj Et Grauer, Gf. 1986. Acetaminophen-Induced Toxicosis In Dogs And Cats. J Am Vet Med Assoc. 1986, Vol. 188, 7, Pp. 742-6.
(23) Almosni-Le Sueur F., 2013, Guide Du Conseil Vétérinaire A L'officine, Ed Med'com, 2013, P 481-488
(24) Hernandez J. Et Blot S. 2001, Intoxication Au Lopéramide Chez Un Colley. Point Vét., 2001, 220, 58-60
(25) Davis L.E. 1986, Acetaminophen-Induced Toxicosis In Dogs And Cats. J. Am. Vet. Med. Ass., 1986, 188(7), 742-746.
(26) Thiret L., Physiologie De La Digestion, Polycopié D'enseignement De L'ecole Nationale Vétérinaire D'alfort, Unité Pédagogique De Physiologie-Thérapeutique, 2003, 48
(27) Www.Bcfi-Vet.Be/Fr/Frinfos.Frfolia/05fvf2d [En Ligne], Consulté Le 19 Avril 2017
(28) Guilford W.G., Sharon A., Strombeck R., Small Animal Gastroenterology, Wb Saunders, Oxford, 1996, 976p.
(29) Epin, M., 20 Cas Pratiques De Conseils Vétérinaires A L'officine, Thèse d'exercice vétérinaire, 2009

(30) Desachy F., Conseil Vétérinaire A L'officine Pour Les Animaux De Compagnie, Pro- Officina, Rueil-Malmaison, 2003, 185.
(31) Tams T.R., Handbook Of Small Animal Gastroenterology, 2nd Ed.,Wb Saunders, Oxford, 2003, 486p.
(32) Dictionnaire Des Médicaments Vétérinaires. 20ème Edition, Ed. Point Vétérinaire, 2016.
(33) Dictionnaire Vidal. 92ème Edition, Paris, Editions Du Dictionnaire Vidal, 2016.
(34) Ettinger Sj (Ed.) Et Al. Diseases Of The Small Intestine. Textbook Of Veterinary Internal Medicine : Diseases Of The Dog And Cat, 2000, P.1175-1228.
(35) Paragon B.M, Diarrhée Chronique D'origine Alimentaire Chez Le Chat, Séminaire Soc, Fél. Franç. Gastroentérologie Du Chat 1995
(36) Grandjean D. Et Al Diététique Clinique Et Diarrhée Chronique Chez Les Carnivores Domestiques 1993 Réc. Vet.
(37) Hugnet C., Et Al. Loperamide Poisoning In The Dog. Veterinary And Human Toxicology. 1996, 31-33.
(38) Johnson Se. Loperamide : A Novel Antidiarrheal Drug. Compendium On Continuing Education For The Practicing Veterinarian, 1989, P.1373-1375.
(39) Ettinger Sj (Ed.), Leib Ms, Matz Me. Diseases Of The Large Intestine. Textbook Of Veterinary Internal Medicine : Diseases Of The Dog And Cat, 2000, P.1233- 1257
(40) Pageat P. Pathologie Du Comportement Du Chien. 2nd Ed. Maisons-Alfort : Les Editions Du Point Vétérinaire, 1998, 382 P.
(41) Chaurand Jp. L'anxiété En Clinique Féline. Le Point Vétérinaire, 1987, 497- 502.
(42) Servant Et Parquet, Stress, Anxiété Et Pathologies Médicales, 1995, Ed Masson
(43) Pageat P., Sémiologie Des Troubles Comportementaux Et Conduite De La Consultation, Pathologie Du Comportement Du Chien, C.M Vétérinaire Edition 1995, Ed Point Vétérinaire 1995.
(44) Bourdain, M., Chimiothérapie De L'anxiété, L'action Vétérinaire 1992
(45) Habran T. Indications Des Anxiolytiques Chez Le Chien Et Le Chat. Le Point Vétérinaire, 2004, 30-35.
(46) Millan Mj. The Neurobiology And Control Of Anxious States. Progress In Neurobiology, 2003, 83-244.
(47) Ecole vétérinaire de Lyon [En Ligne], www.Vetagro-sup.fr consulté le 26 Avril 2017
(48) Ordre national des vétérinaires Code De La Déontologie R 242-48 [En Ligne], consulté le 26 Avril, 2017 www.veterinaire.fr
(49) Ordre national des vétérinaires Code De La Déontologie R 242-61 [En Ligne], consulté le 26 Avril 2017, www.veterinaire.fr
(50) Site internet de la clinique vétérinaire 2 toute urgence [En Ligne], Veterinaire2touteurgence.com consulté le 26 Avril 2017
(51) Bertini S., Buronfosse F., Pineau X., Berny P., Lorgue G., 1985, Benzodiazepin Poinsoning In Companion Animals Vet. Hum ; Toxicol., 1985
(52) Johson L.R., 1990, Tricyclic Antidepressant Toxicosis Vet. Clin North Am., 1990
(53) Kolf- Clauw M. Et Poletti V., 1998, Principales Intoxications Médicamenteuses Chez Les Carnivores Domestiques, Intoxications Par Les Benzodiazépines, Point Vet. 1998
(54) Kolf-Clauw M. Et Keck G. Intoxication Par Le Paracétamol Chez Les Carnivores. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 1992.
(55) Berthelier P., Chabre C. 1996 Intoxication Au Paracétamol Chez Le Chat Et Le Chien. L'action Vétérinaire, N°1360, 8-11.
(56) Campbell A, Chapman M., 2000, Handbook Of Poisoning In Dogs And Cats, Blackwell Science, 272 P.
(57) Villar D., Buck W.B. Et Gonzalez J.M. Ibuprofen, Aspirin And Acetaminophen Toxicosis And Treatment In Dogs And Cats. Vet. Hum. Toxicol., 1998.

(58) Berny P, Queffélec S. 2015. Guide Pratique De Toxicologie Clinique Vétérinaire, Éditions Med'com, 352p
(59) Kammerer M, Leclerc S, Poncet A., 2012, 100 Intoxications Chez Les Animaux De Compagnie, Maloine, Médecine Vétérinaire En Poche, 268 P.
(60) Campbell A, Chapman M., 2000. Handbook Of Poisoning In Dogs And Cats, Blackwell Science, 272 P
(61) 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, 14-20.
(62) Flesch F., Tournoud C. Et Jaeger A. Intoxications Aiguës Par Barbituriques, Tranquilisants, Tricycliques, Paracétamol, Salicylés. Rev. Prat., 1998, 1257-1261.
(63) Galbraith E.A. Et Mac Kellar Q.A. Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Piroxicam In Dogs. Vet. Rec., 1991.
(64) 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, 1982-1984.
(65) Conlon P. Non Steroidal Drugs Used In The Treatment Of Inflammation. Vet. Clin. Of North Am., 1988
(66) Crespeau F. Pathologie Inflammatoire. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire D'alfort, Unité Pédagogique D'histologie Et Anatomie-Pathologique, 1992.
(67) Kore A.M. Toxicology Of Nsai Drugs. Vet. Clin. Of North Am., 1990
(68) Weissmann G. Pathogenesis Of Inflammation : Effects Of The Pharmacological Manipulation Of Arachidonic Acid Metabolism On The Cytological Response To Inflammatory Stimuli. Drugs, 1987.
(69) Mathews K.A. Nsai Analgesics To Manage Acute Pain In Dogs And Cats. Comp. Cont. Ed. Pract. Vet., 1996.
(70) Samuelsson B. An Elucidation Of The Arachidonic Acid Cascade - Discovery Of Prostaglandins, Thromboxane And Leukotrienes. Drugs, 1987
(71) Austen K.F. The Role Of Arachidonic Acid Metabolites. Drugs, 1987.
(72) Lees P., May S.A. Et Mac Kellar Q.A. Pharmacology And Therapeutics Of Nsai Drugs In Dog And Cat. J. Small Anim. Pract., 1991.
(73) Vanes J. The Evolution Of Nsai Drugs And Their Mechanisms Of Action. Drugs, 1987
(74) Gogny M. Et Bidon J.C. Les Effets Indésirables Des Ains Chez Les Carnivores. Point Vét., 1997.
(75) Boothe D.M. Controlling Inflammation With Nsai Drugs. Vet. Med., 1989, 875- 883.
(76) Conlon P. Non Steroidal Drugs Used In The Treatment Of Inflammation. Vet. Clin. Of North Am., 1988.
(77) Hjelle J.J. Et Klaassen C.D. Glucuronidation And Biliary Excretion Of Acetaminophen In Rats. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1984.
(78) Larson E.J. Toxicity Of Low Doses Of Aspirin In The Cat. J. Am. Vet. Med. Ass., 1963.
(79) Wood D.A. Canine Ibuprofen Ingestion. Vet. Hum. Toxicol., 1980.
(80) Bennett D., Carmichael S., Mac Kellar Q.A. Et Nash A.S. Flurbiprofen Warning. Vet. Rec., 1987.
(81) 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.
(82) Scherkl R. Et Frey H.H. Pharmacokinetics Of Ibuprofen In The Dog. J. Vet. Pharmacol. Therap., 1987.
(83) 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.
(84) Poortinga E.W. Et Hungerford L.L. A Case-Control Study Of Acute Ibuprofen Toxicity In Dogs. Prev. Vet. Med., 1998.
(85) Kore A.M. Over-The-Counter Analgesic Drug Toxicoses In Small Animals. Vet. Med., 1997.
(86) Clissold S.P. Aspirin And Related Derivatives Of Salicylic Acid. Drugs, 1986.
(87) Booth N.H. Non Narcotic Analgesics. In : Veterinary Pharmacology And Therapeutics, 6e Edition, Ed. Mac Donald L.E., State University Press, Ames (Iowa), 1988, Section 4, Chapitre 16.

(88) Davis L.E. Clinical Pharmacology Of Salicylates. J. Am. Vet. Med. Ass., 1980.
(89) Ravis W.R., Pedersoli W.M. Et Wike J.S. Pharmacokinetics Of Phenobarbital In Dogs Given Multiple Doses. Am. J. Vet. Res., 1989.
(90) Lekeux P. Pharmacodynamie. In : Le Grand Livre Des Ains, Schering Plough Santé Animale, Ed. Delannoy I., Segré.
(91) 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.
(92) Pouliquen H. Pas D'antidote Spécifique Lors D'intoxication A L'ibuprofène. Point Vét., 2002.
(93) Keck G. Toxicité Et Effets Indésirables Des Ains : Etude Des Cas Rapportés Au Cnitv. Rec. Méd. Vét., 1992-.
(94) Meredith T.J. Et Vale J.A. Non Narcotic Analgesics : Problems Of Surdosage. Drugs, 1986.
(95) Lev R., Siegel H.I. Et Jerzy Glass G.B. Effects Of Salicylates On The Canine Stomach. Gastroenterology, 1972.
(96) 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.
(97) Johson L.R., 1990, Tricyclic Antidepressant Toxicosis Vet. Clin North Am., 1990
(98) Wismer T.A. Antidepressant Drug Overdoses In Dogs. Vet. Med., 2000, 520-525.
(99) Owens J.O. Et Dorman D.C. Drug Poisoning In Small Animals. Vet. Med., 1997, 149-156.
(100) Campbell A. Et Chapman M. Tricyclic Antidepressants. In : Handbook Of Poisoning In Dogs And Cats. Ed. Blackwell Science, 2000, 250-253.
(101) Sangster, B, De Groot, G, Borst, C Et De Wildt, D. 1985. Dopamine and Isoproterenol In Imipramine Intoxication In The Dog. J Toxicol Clin Toxicol. 1985, Vol. 23, 4-6, Pp. 407-20.
(102) Löscher W. Et Frey H.H. Pharmacokinetics Of Diazepam In The Dog. Arch. Int. Pharmacodyn., 1981, 180-195.
(103) Papich M.G. Et Alcorn J. Absorption Of Diazepam After Its Rectal Administration In Dogs. Am. J. Vet. Res., 1995, 1629-1636.
(104) Goodman L.S. Et Gilman A. Hypnotics And Sedatives. In : The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Ed. Macmillan, 1985, 339-349, 437-441.
(105) Maupetit S. Les Intoxications Des Carnivores Domestiques Par Les Benzodiazépines.
(106) Poletti V. Les Intoxications Médicamenteuses Aiguës Chez Les Carnivores Domestiques : Présentation Des Données Epidémiologiques Du Cnitv D'alfort Et Analyse Des Intoxications Les Plus Fréquentes. Thèse Doct. Vét., Alfort, 1996, N°45.
(107) Schmitt H. Eléments En Pharmacologie. Med. Sciences, Ed. Flammarion, 1980, 850 Pp.
(108) Campbell A. Et Chapman M. Benzodiazepines. In : Handbook Of Poisoning In Dogs And Cats. Ed. Blackwell Science, 2000, 47-51.
(109) Frey H.H. Anticonvulsant Drugs Used In The Treatment Of Epilepsy. Problems In Veterinary Medicine, 1989, **1**(4), 558-574.
(110) Pageat P. Pathologie Du Comportement Du Chien. Ed. Point Vétérinaire, 1995.
(111) Bedry R., Pillet O. Et Favarel-Garrigues J.C. Intoxications Aiguës Graves Par Barbituriques, Tranquillisants, Tricycliques : Diagnostic, Traitement. Rev. Prat., 1994, 1817- 1823.
(112) Kolf-Clauw M. Et Poletti V. Principales Intoxications Médicamenteuses Chez Les Carnivores Domestiques. 2 : Intoxications Par Les Benzodiazépines. Point Vét., 1998, 53-56.
(113) Clement-Guercia S., 2003, Intoxications Des Animaux De Compagnie Par Des Médicaments A Usage Humains, Thèse D'exercice De Pharmacie,2003.
(114) Delanoe, S., Intoxications Des Animaux De Compagnies Par Les Plantes D'appartement Thèse D'exercice De Pharmacie, 2014
(115) Hubert T. 2011, Urgences Toxicologiques Du Chien Et Du Chat. Editions Du Point Vétérinaire. 2011
(116) Besson C. 2012, Contribution A L'élaboration D'un Manuel Pratique De Toxicologie Vétérinaire. Thèse De Médecine Vétérinaire. 2012. Lyon. 167p.

(117) Lombardi, J-M., Thèse D'exercice De Docteur En Pharmacie, Les Limites Du Pharmacien D'officine Dans Le Conseil Vétérinaire, 2005
(118) Ramon V., Ethique Et Délivrance Des Médicaments Vétérinaires Par Le Pharmacien, Les Entretiens Bourgelat, 4 Novembre 1994
(119) Petit S., Guide Thérapeutique Vétérinaire 2004- Animaux De Compagnies, 2ème Edition, Edition Du Point Vétérinaire, 2004
(120) Ramon V., Ethique Et Délivrance Des Médicaments Vétérinaires Par Le Pharmacien. Les Entretiens De Bourgelat, 4 Novembre 1994.
(121) Petit Guide Pratique...Pour Prendre Soin De Votre Animal, 2004. Laboratoires Clément-Thékan, Brochure Client.
(122) Les Conseils Vétérinaires A L'officine, 2004. Laboratoires Clément-Thékan, Guide Pratique Pour Les Officinaux.

Annexe 1 : <u>Liste des médicaments sur liste I et II exonérés utilisés chez les animaux de compagnie</u>

Liste I

Nom de la substance vénéneuse	Formes pharmaceutiques ou voie d'administration	Non divisée en prises Concentration max % (en masse)	Divisée en prises Dose limite par unité de prise (en gramme)	Quantité maximale en substance remise au public (en gramme)
Esérine	Comprimé	/	0,00017	0,0035

Liste II

Nom de la substance vénéneuse	Formes pharmaceutiques ou voie d'administration	Non divisée en prises Concentration max % (en masse)	Divisée en prises Dose limite par unité de prise (en gramme)	Quantité maximale en substance remise au public (en gramme)
Butopiprine	Comprimé	/	0,0002	0,004
Dompéridone	Comprimé	/	0,01	0,2
Fébantel	Pâte Orale			0,45
	Comprimé		0,525	1,05
Fenbendazole	Comprimé	/	0,5	5
Flubendazole	Pâte Orale	4,4		0,33
	Comprimé		0,09	0,18
Lévamisole	Capsule		0,01	0,5
	Comprimé		0,016	0,2
	Pâte Orale	2		0,5
Mébendazole	Comprimé	/	0,1	1
Niclosamide	Capsule		0,05	2,5
	Comprimé		0,72	9
	Sucre		0,2	1,6
	Pâte Orale	37,5		7,5
Oxfzendazole	Suspension orale	2,3		0,35
Praziquantel	Comprimé	2,5	0,175	0,15

Annexe 2 : Liste des médicaments sensibles pour la mutation MDR1 (Collie-online.com)

VERMIFUGES et MDR1, attention avec ces race
Colley (poil long et ras), Australian Shpeherd, English Shepherd, Old English Sheepdo
Shetland, Berger Blanc Suisse, Wäller, Silken Windhound, McNab, Longhaired Whippe
Australian Shepherd miniature.

A = ascaris, S = strongles, T = trichures, T
taenia

Vermifuges			
Vermifuge commercial	**Molécule**	**Spectre**	**Précautions avec MDR1**
Drontal	Fébantel / praziquantel / pyrantel (pamoate)	A,S,T,Tæ	
Panacur	Fenbendazole	A,S,T,Tæ	
Ivermectine / pyrantel (pamoate)		A,S	**INTERDIT**
Interceptor	**Milbemycine (oxime)**	A,S,T	**EVITER**
Milbemax, Sentinel, Program	**Milbemycine (oxime) + Praziquantel**	A,S,T,Tæ	**EVITER**
Advocate, Guardian,	**Moxidectine + imidaclopride**	A,S,T + puces, Gale, démodécie + dirofilariose	**EVITER**
Ascapipérazine, Opovermifuge, Plurivers, Soluverm, Coophavet	Pipérazine	A	
Strongid	Pyrantel (pamoate)	A,S	
Combantrin (usage humain, sirop utilisable chez les chiots)	Pyrantel	A	
Droncit, Plativers	Praziquantel	Tæ	
Profender	**Emodepside + praziquantel**	A,S,T,Tæ	**INTERDIT**
Lopatol, Scanil, Troscan	Nitroscanate	A,S,T,Tæ	
Buccalox, Stromiten, Gelminthe	Lévamisole + Niclosamide	A,S,T,Tæ	
Dovénix	Nitroxinil	A,S,T,Tæ	
Flubenol	Flubendazole	A,S,T,Tæ	
Telkan, Telmin KH	Mébendazole	A,S,T,Tæ	
Ascatene, Perhelmin,	Pyrantel + Niclosamide	A,S,T,Tæ	

Polyverpat			
Vitaminthe, Polyverkan	Oxibendazole + Niclosamide	A,S,T,Tæ	
Dolthène	Oxfendazole	A,S,T,Tæ	
Dolpac, Plerion	Pyrantel + Praziquantel + Oxantel	A,S,T,Tæ	
Vermifuges et Antiparasitaires			
Stronghold (Usage externe, éviter le léchage par le chien de la zone de d'application du produit.)	Selamectine	Ascaridoses intestinales + Puces, poux broyeurs, gale des oreilles et prévention de la dirofilariose cardiaque (Dirofilaria immitis)	
Immiticide	Mélarsomine	Traitement de la dirofilariose (Dirofilaria immitis)	
Cardomec	**Ivermectine**	prévention de la dirofilariose cardiaque chez le chien	**INTERDIT**
Vermifuges et Antiparasitaires à usage exclusivement bovins, ovins, équins			
Ivomec	**Ivermectine**	Issus des Avermectines, ils sont destinés à la filière bovine, ovine, équine. Ils sont parfois utilisés chez le chien.	**INTERDIT**
Dectomax	**Doramectine**		
Cydectine	**Moxidectine**		
Enzec	**Abamectine**		
Eprinex	**Eprinomectine**		
Antiparasitaires et antibiotiques			
Flagyl	**Métronidazole**	Antibiotique et antiparasitaire, il interagit avec MDR1	**ATTENTION Prudence**
Antiparasitaires			
Comfortis	**Spinosad**	Le spinosad est un inhibiteur de la P-gp	**ATTENTION Prudence**
NexGard™	Afoxolaner	Antipuces, antitiques. Longue durée d'action, 8 à 12 semaines. Sans danger avec MDR1	
Bravecto™	Fluralaner		
Scalibor (collier)	Deltaméthrine (pyréthroïde synthétique)	Protection contre les phlébotomes responsables de la leishmaniose.	

Antiémétiques			
Primperid, **Primperan** **Anausin** **Emeprid**	**Métoclopramide**	Médicaments utilisés dans le traitement des nausées et des vomissements.	**ATTENTION** **Prudence**
Motilium (comprimés)	**Dompéridone**		**ATTENTION**

Annexe 3 : Rappel sur les neurotransmetteurs

GABA : c'est un neurotransmetteur inhibiteur de toutes les autres structures. Les neurones GABAergiques peuvent être inhibés par des neurones dopaminergiques.

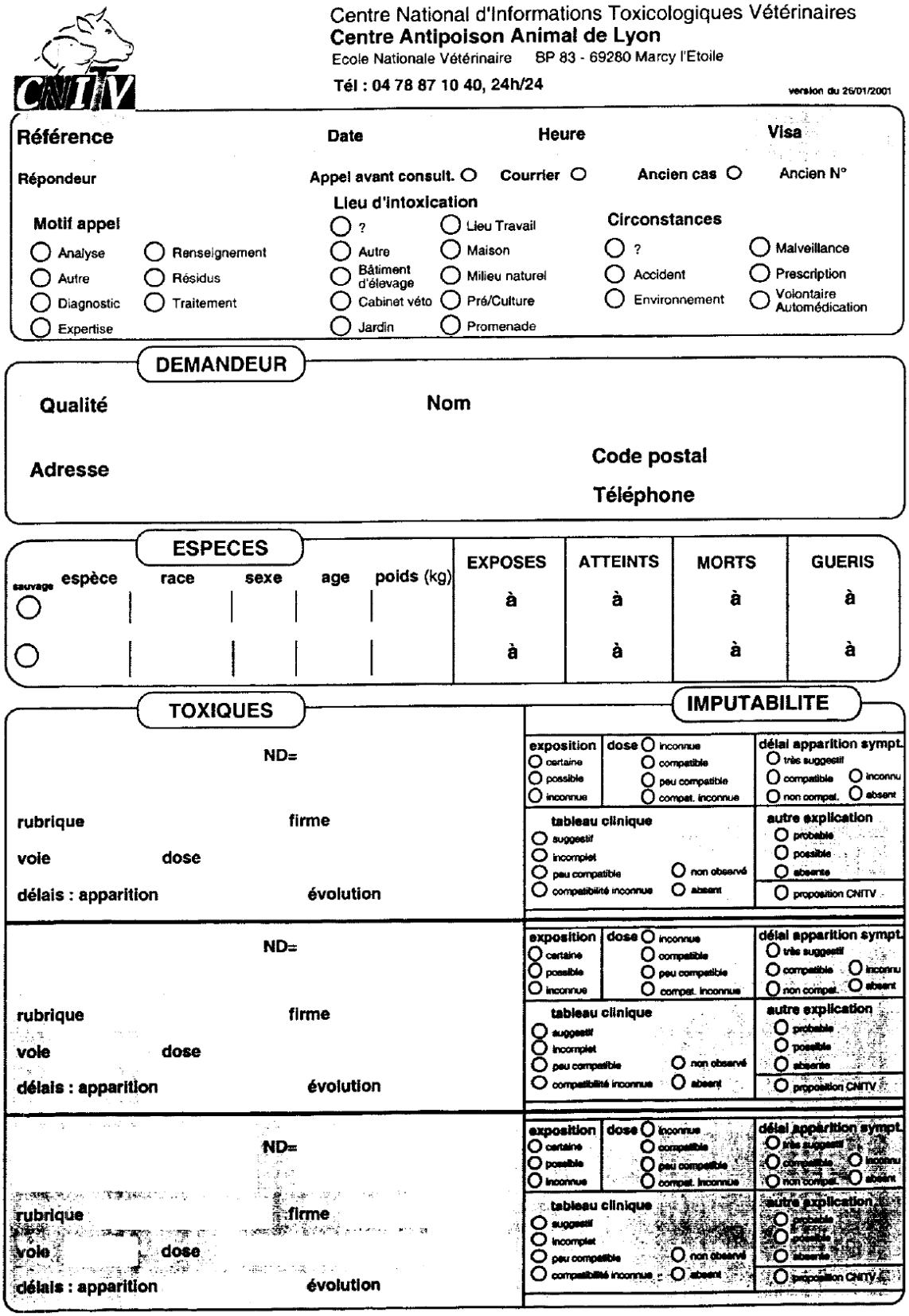
Histamine : neurotransmetteur impliqué dans le maintien de la vigilance. Les drogues qui inhibent la transmission histaminergique sont sédatives, elles diminuent la vigilance et donc la capacité à percevoir les variations de l'environnement.

Noradrénaline et Adrénaline : ce sont des neuro modulateurs de la vigilance et de la réceptivité de l'organisme aux variations de l'environnement. Ces structures modulent l'activité des neurones histaminergiques, et leur activation s'oppose au sommeil.
Chez l'anxieux, les circuits noradrénergique participe à l'hyper vigilance et l'hypersensibilité. L'activation adrénergique est impliquée dans différentes manifestations périphériques de la peur telles que les tremblements, la tachycardie, la tachypnée.

Dopamine : les circuits dopaminergiques sont prescrits dans le contrôle de l'activité motrice et du tonus musculaire.

Sérotonine : l'activation de certaines structures sérotoninergiques semble associée à l'inhibition sociale et anxieuse. L'état anxieux évolue vers et par une hypersensibilité sérotoninergique post synaptique. Les noyaux sérotoninergiques semblent associés à l'inhibition sociale et anxieuse. (44)

Annexe 4 : Fiche de renseignement du C.N.I.T.V (version papier)



Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires
Centre Antipoison Animal de Lyon
Ecole Nationale Vétérinaire BP 83 - 69280 Marcy l'Etoile
Tél : 04 78 87 10 40, 24h/24

version du 26/01/2001

Référence | **Date** | **Heure** | **Visa**

Répondeur | Appel avant consult. ○ | Courrier ○ | Ancien cas ○ | Ancien N°

Motif appel
○ Analyse ○ Renseignement
○ Autre ○ Résidus
○ Diagnostic ○ Traitement
○ Expertise

Lieu d'intoxication
○ ? ○ Lieu Travail
○ Autre ○ Maison
○ Bâtiment d'élevage ○ Milieu naturel
○ Cabinet véto ○ Pré/Culture
○ Jardin ○ Promenade

Circonstances
○ ? ○ Malveillance
○ Accident ○ Prescription
○ Environnement ○ Volontaire Automédication

DEMANDEUR

Qualité **Nom**

Adresse **Code postal**

Téléphone

ESPECES

sauvage	espèce	race	sexe	age	poids (kg)	EXPOSES	ATTEINTS	MORTS	GUERIS
○						à	à	à	à
○						à	à	à	à

TOXIQUES

ND=

rubrique **firme**

voie **dose**

délais : apparition **évolution**

IMPUTABILITE

exposition ○ certaine ○ possible ○ inconnue
dose ○ inconnue ○ compatible ○ peu compatible ○ compat. inconnue
délai apparition sympt. ○ très suggestif ○ compatible ○ inconnu ○ non compat. ○ absent
tableau clinique ○ suggestif ○ incomplet ○ peu compatible ○ non observé ○ compatibilité inconnue ○ absent
autre explication ○ probable ○ possible ○ absente
○ proposition CNITV

ND=

rubrique **firme**

voie **dose**

délais : apparition **évolution**

exposition ○ certaine ○ possible ○ inconnue
dose ○ inconnue ○ compatible ○ peu compatible ○ compat. inconnue
délai apparition sympt. ○ très suggestif ○ compatible ○ inconnu ○ non compat. ○ absent
tableau clinique ○ suggestif ○ incomplet ○ peu compatible ○ non observé ○ compatibilité inconnue ○ absent
autre explication ○ probable ○ possible ○ absente
○ proposition CNITV

ND=

rubrique **firme**

voie **dose**

délais : apparition **évolution**

exposition ○ certaine ○ possible ○ inconnue
dose ○ inconnue ○ compatible ○ peu compatible ○ compat. inconnue
délai apparition sympt. ○ très suggestif ○ compatible ○ inconnu ○ non compat. ○ absent
tableau clinique ○ suggestif ○ incomplet ○ peu compatible ○ non observé ○ compatibilité inconnue ○ absent
autre explication ○ probable ○ possible ○ absente
○ proposition CNITV

DESCRIPTION DU CAS

Chronologie

date/heure exposition au(x) toxique(s)

date/heure début des symptômes :

Description du cas :

Réponse donnée et source (le cas échéant) :

SYMPTÔMES / LESIONS

Codage des symptômes et lésions à enregistrer sur informatique

Point(s) particulier(s) à saisir sur informatique :

Fiabilité des renseignements

O Moyennement fiable O Peu fiable O Très fiable

Evolution / Rappel

Traitement conseillé

O Compliété O Conforté O Conseillé totalement
O Corrigé O Non donné

Evolution du cas

O Favorable O Inconnu O Non favorable

Gravité du cas

O Absence de symptômes O Bénin O Modéré O Sévère

Liaison labo

Annexe 5 : <u>Fiche descriptive du DESU de la faculté de pharmacie de Marseille</u>

Aix*Marseille université

DIPLÔME D'ÉTABLISSEMENT
DESU Pharmacie vétérinaire

Descriptions	Informations
Type de diplôme : Diplôme d'Études Supérieures Universitaires (DESU/DESIU)	http://formations.univ-amu.fr
Domaine : Sciences de la santé	Composante : Faculté de Pharmacie

OBJECTIF

- Apporter aux pharmaciens d'officine et aux personnes concernées des connaissances approfondies sur les petits et grands animaux afin de connaître leurs besoins spécifiques
- Acquérir des compétences spécifiques et reconnues nécessaires pour développer le conseil vétérinaire à l'officine et informer le public des risques éventuels de pathologies animales sur la santé publique
- Informer les pharmaciens des évolutions réglementaires

PUBLIC VISÉ

- Etudiants ayant validé leur 5ème année de pharmacie et inscrits en 6ème année de pharmacie
- Pharmaciens

CONDITIONS D'ADMISSION

- Etudiants ayant validé leur 5ème année de pharmacie et inscrits en 6ème année de pharmacie
- Pharmaciens

STRUCTURE ET ORGANISATION

Enseignement tous les lundis sur 20 semaines d'octobre à juin

CONNAISSANCES À ACQUÉRIR

Acquérir des compétences spécifiques et reconnues nécessaires pour développer le conseil vétérinaire à l'officine et informer le public des risques éventuels de pathologies animales sur la santé publique

COMPÉTENCES VISÉES

· Organisation du rayon vétérinaire à l'officine
· Diagnostic d'un problème vétérinaire ; orientation vers le vétérinaire, le cas échéant
· Conseil et délivrance du médicament vétérinaire
· Capacité à informer le public des risques éventuels de pathologies animales sur la santé publique

STAGES ET PROJETS ENCADRÉS

Non

DÉBOUCHÉS PROFESSIONNELS

Cette formation doit permettre aux pharmaciens d'officine et aux personnes concernées spécialisés en pharmacie vétérinaire de développer significativement le conseil vétérinaire à l'officine

LIENS AVEC LE MILIEU SOCIO-ÉCONOMIQUE

Non

CONTACTS ORIENTATION

Visitez les sites :

- suio.univ-amu.fr/contact
- formations.univ-amu.fr

Dernière modification le 08/04/2017

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.