



HAL
open science

Connaissance et utilisation actuelle du paracétamol en médecine vétérinaire

Julie Chojnacki

► **To cite this version:**

Julie Chojnacki. Connaissance et utilisation actuelle du paracétamol en médecine vétérinaire. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04303051

HAL Id: dumas-04303051

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04303051v1>

Submitted on 23 Nov 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Année 2023

CONNAISSANCE ET UTILISATION ACTUELLE DU PARACÉTAMOL EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 18 Octobre 2023

par

Julie, Ewa CHOJNACKI

sous la direction de

M. Matthias KOHLHAUER

JURY

Présidente du jury :	Mme Caroline GILBERT	Professeure à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Matthias KOHLHAUER	Professeur à l'EnvA
Examineur :	M. Patrick VERWAERDE	Professeur à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version juillet 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valérie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Pontler	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagré	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoulhes-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtmet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

À la Présidente du Jury de cette thèse, Mme Caroline Gilbert, Professeure à l'EnvA,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

À M. Matthias Kohlhauer, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Pour votre disponibilité, vos conseils et le temps consacré à la correction de ce manuscrit. Très sincères remerciements.

À M. Patrick Verwaerde, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté d'être l'examinateur de mon jury de thèse.

À mes parents,

Pour leur amour, leur bienveillance et leur soutien infailible durant toutes ces années, merci d'avoir toujours cru en moi même lorsque je n'y croyais pas moi-même.

À Hadrien,

Mon amour, pour ton soutien, ta bonne humeur et ta tendresse, merci d'être toujours à mes côtés.

À mes amis,

Pour tous ces moments de partage, de soutien, de rire et de joie, merci.

Table des matières

Liste des figures.....	3
Liste des tableaux	5
Liste des abréviations	7
Introduction.....	9
Première partie : Classification, mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques	11
1. Historique.....	11
2. Structure moléculaire et classification	12
3. Mécanisme d'action moléculaire du paracétamol	13
a. Les COX-1 et COX-2	13
b. COX-3 et action centrale du paracétamol	15
a. Action centrale.....	15
b. Enzyme COX-3 et paracétamol.....	16
c. Un mécanisme non élucidé.....	17
4. Propriétés pharmacologiques.....	18
a. Propriétés physiques et chimiques.....	18
b. Formes galéniques.....	18
c. Pharmacocinétique	18
a. Chez l'homme	18
b. Chez le chien.....	21
c. Chez les autres espèces.....	23
d. Variabilité du métabolisme hépatique et toxicité	25
Deuxième partie : Utilisation thérapeutique et toxicité	27
1. Utilisation thérapeutique	27
a. Chez l'homme	27
b. Chez le chien	27
c. Chez le porc.....	28
d. Chez le cheval.....	28
e. Chez les oiseaux.....	28
2. Effet analgésique	28
a. Chez le chien	28
b. Chez le rat.....	32
c. Chez le cheval.....	32
d. Chez le porc.....	33
e. Effet sur les douleurs neuropathiques.....	33
3. Effet anti-inflammatoire.....	34
a. Chez le chien	34
b. Chez le rat.....	35
4. Effet anti-pyrétique.....	35
5. Protecteur gastrique	35
6. Lutte contre le phénomène d'ischémie-reperfusion.....	35
7. Effet anti-arythmique.....	36
8. Effet orexigène et poids corporel.....	37
a. Chez le porc.....	37
b. Chez la volaille.....	37
c. Chez le rat.....	37
9. Autres effets.....	38

10. Toxicité et effets secondaires	38
a. <i>Chez l'homme</i>	38
a. Dose toxique	38
b. Effets indésirables	38
c. Symptômes et signes cliniques	38
b. <i>Chez le chien</i>	39
a. Dose toxique	39
b. Symptômes et signes cliniques	39
c. Toxicité hépatique	41
d. Toxicité rénale	45
c. <i>Chez le chat</i>	47
a. Dose toxique	47
b. Symptômes et signes cliniques	47
d. <i>Cas particulier de l'hémato-toxicité chez le chien et le chat</i>	47
e. <i>Chez le porc</i>	50
f. <i>Chez le rongeur</i>	51
Troisième partie : Traitements et prise en charge d'une intoxication chez les carnivores domestiques	53
1. Traitement par décontamination digestive	54
2. Traitement de soutien	54
3. Le N-acétylcystéine	54
a. <i>Découverte et effet sur l'organisme</i>	54
b. <i>Posologie d'utilisation</i>	55
a. Chez l'homme	55
b. Chez le chien et le chat	57
c. <i>Mécanisme d'action</i>	58
4. Les antagonistes des récepteurs histaminiques	58
5. Le S-Adénosyl-L-Méthionine (SAME)	59
6. L'acide ascorbique	61
7. Le bleu de méthylène	61
8. Réglementation sur la prescription et comparaison entre deux modèles : le Royaume-Uni et la France	62
a. <i>En médecine humaine</i>	62
b. <i>En médecine vétérinaire</i>	63
Conclusion	67
Liste des références bibliographiques	69

Liste des figures

Figure 1 : Structures moléculaires de l'acétanilide, de la phénacétine et du paracétamol	12
Figure 2 : Formule chimique du paracétamol	12
Figure 3 : Classification du paracétamol sur l'échelle analgésique de l'OMS (the who analgesic ladder).....	13
Figure 4 : Schéma simplifié du métabolisme de l'acide arachidonique et implication des enzymes COX.....	14
Figure 5 : Action moléculaire du paracétamol sur les COX : version A présentant le mécanisme d'action avec existence de la COX-3 versus version B présentant un mécanisme d'action sans COX-3.....	17
Figure 6 : La métabolisation du paracétamol chez les mammifères.....	20
Figure 7 : Métabolisation du paracétamol et formation de métabolites toxiques : le NAPQI et le para-aminophénol.....	43
Figure 8 : Coupe histologique d'un foie de chien observé au X50 après administration unique de 500 mg/kg de paracétamol par voie orale (coloration HetT)	45
Figure 9 : Coupes histologiques de reins de chien observé au X50 après administration unique de paracétamol à différentes concentrations sur des chiens de race beagle (coloration HetE)	46
Figure 10 : Co-oxydation du PAP	48
Figure 11 : Modèle in vitro avec induction d'une méthémoglobinisation sur des érythrocytes de chien, chat, rat, souris WT et souris KO après contact avec du PAP pendant 60 minutes	49
Figure 12 : Voie d'action des molécules utilisées comme traitement dans les intoxications au paracétamol.....	53
Figure 13 : Nomogramme utilisé en France pour les indications du traitement par N-acétylcystéine à la suite d'une ingestion de paracétamol à dose toxique	57
Figure 14 : Les voies métaboliques du SAMe : mécanisme de la transméthylation et de la transsulfuration.....	60

Liste des tableaux

Tableau 1 : Action et propriétés biologiques des prostanoides	15
Tableau 2 : Les paramètres pharmacocinétique du chien pour une administration par voie orale.	22
Tableau 3 : Les paramètres pharmacocinétique du chien pour une administration par voie intra-veineuse	23
Tableau 4 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques chez différentes espèces dans la littérature pour une administration par voie orale	24
Tableau 5 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques chez différentes espèces dans la littérature pour une administration par voie intra-veineuse	24
Tableau 6 : Pourcentages et demi-vie du paracétamol et des métabolites issus de sa dégradation excrétées dans l'urine chez le chien et le chat après administration orale unique à diverses doses	25
Tableau 7 : Pourcentages de paracétamol et des métabolites issus de la dégradation du paracétamol excrétées dans les urines chez différentes espèces de rongeurs après administration orale à la dose de 50 mg/kg.....	26
Tableau 8 : Effets thérapeutiques du paracétamol chez le chien	31
Tableau 9 : Effet du paracétamol sur les paramètres hématologiques du chien à diverses doses en comparaison avec un groupe contrôle.....	40
Tableau 10 : Effet du paracétamol sur les paramètres biochimiques du chien à diverses doses en comparaison avec un groupe contrôle.....	41

Liste des abréviations

ACTH : adrénocorticotrophine

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : alanine transaminase

AMM : autorisation de mise sur le marché

AM404 : N-acylphénolamine

ASAT : aspartate aminotransférase

ATP : adénosine triphosphate

BQI : p-benzo-quinone imine

BUN : *blood urea nitrogen* (concentration en azote uréique sanguin)

CB1 : *canabinoid 1*

Cmax : pic de concentration plasmatique

COVID-19 : *coronavirus disease 19*

COX : cyclo-oxygénase

FAAH : *fatty acid amide hydrolase*

GGT : gamma-glutamyltransférase

GSH : glutathion intracellulaire

GSL : *general sales list medication*

HT : *Hydroxytryptamine receptor*

IgG : immunoglobuline G

IM : intra-musculaire

IV : intra-veineux

KO : *knockout*

NAC : N-acétylcystéine

NADH : nicotinamide adénine dinucléotide

NAPQI : N-acétyl-p-benzo-quinone imine

NAT : arylamine N-acétyltransférase

NDV : nom déposé vétérinaire
OMS : organisation mondiale de la santé
PAL : phosphatase alcaline
PAP : para-aminophénol
PG : prostaglandine
PGHS : endopéroxyde-H synthase
PGI2 : prostacycline
PMF : prescription médicale facultative
PO : per os
POX : peroxydase
SAMe : S-adénosyl-L-méthionine
SC : sous cutanée
Tmax : temps du pic de concentration plasmatique
TPLO : *tibial plateau leveling osteotomy*
TRPSV : *transient receptor potential vanilloid*
TSH : *thyroid stimulating hormone*
TX : thromboxane
WT : *wild type*

Introduction

Le N-acétyl-para-aminophénol (nommé paracétamol en France et *acetaminophen* en Amérique du Nord) est le médicament le plus utilisé dans le monde. En médecine humaine, le paracétamol est souvent la première ligne de défense utilisée contre la douleur d'intensité légère à modérée et contre le syndrome fébrile en raison de ses faibles effets secondaires gastro-intestinaux, rénaux et vasculaires par rapport à d'autres molécules telles que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers, même s'ils présentent des indications thérapeutiques proches, ont en effet plus d'effets indésirables. Ainsi, le paracétamol est présent à chaque palier de l'échelle thérapeutique antalgique de l'Organisation Mondiale de la Santé et est utilisé dans les protocoles d'analgésie multimodale pour sa capacité de potentialisation d'autres molécules analgésiques, notamment les opiacés et les AINS (Freo, 2022 ; Józwiak-Bebenista et Nowak, 2014). Chez l'humain, il est fréquemment utilisé pour soulager les maux de tête, les douleurs musculaires ou articulaires ; et son efficacité, sa sécurité relative et sa disponibilité en pharmacie en font une molécule de choix en médecine humaine (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017).

Découvert au XIX^e siècle, son mécanisme d'action reste toujours à l'heure actuelle mal décrit dans la littérature (Ayoub, 2021). Alors que son effet anti-pyrétique et anti-inflammatoire semble être médiés par un mécanisme d'action d'origine cérébral, le mécanisme moléculaire responsable de son effet analgésique est toujours mal compris. Il semble impliquer des effets pléiotropes incluant notamment des actions cholinergiques, noradrénergiques, opioïdes ou encore sérotoninergiques (Pickering *et al.*, 2006 ; Przybyła *et al.*, 2021).

A l'heure actuelle, l'utilisation du paracétamol ne se limite plus seulement à la médecine humaine mais s'étend progressivement à la médecine vétérinaire. Les avis concernant son administration chez les animaux divergent et si son utilisation reste controversée en France, certains pays, notamment anglo-saxons, l'utilisent en pratique courante et ont intégré cette molécule dans leur arsenal thérapeutique. Il est souvent administré par voie orale et souvent en association avec de la codéine (Bello et Dye, 2023). Par opposition, seule une AMM existe en France chez le porc, le PRACETAM 20% NDV, une suspension orale disponible sous forme de poudre ou de solution, à mélanger dans l'eau de boisson pour le traitement des syndromes fébriles ou en association avec des antibiotiques dans le traitement des affections respiratoires (Agence nationale du médicament vétérinaire, 2023).

La question du positionnement du paracétamol au sein de l'arsenal thérapeutique vétérinaire français se pose donc aujourd'hui. Chez le chien par exemple, son indication dans la douleur modérée ainsi que l'absence de toxicité répertoriée pour des doses inférieures à 200 mg/kg (Savides *et al.*, 1984) en ferait une molécule intéressante dans la gestion de la douleur per et post-opératoire. De même, chez les animaux pour lesquels l'administration d'un AINS conventionnel est contre-indiquée, l'administration de paracétamol pourrait constituer une alternative intéressante au traitement de la douleur post chirurgicale. D'autre part, les caractéristiques pharmacologiques du paracétamol en feraient également une molécule intéressante pour le traitement de la douleur à forte composante neurologique pour laquelle il n'y a à l'heure actuelle que peu de données documentées chez les animaux.

Les risques d'hépatotoxicité, de néphrotoxicité et d'hémato-toxicité ainsi que le manque de connaissances de l'utilisation de cette molécule sur les risques et effets secondaires éventuels ainsi que sur les posologies d'utilisation selon les espèces pourraient expliquer pourquoi les praticiens vétérinaires sont réticents à son utilisation.

Dans ce contexte, le présent manuscrit a pour but de résumer les connaissances et l'utilisation du paracétamol en médecine vétérinaire, notamment chez le chien, le chat, le porc, le cheval, les rongeurs et les volailles.

Première partie : Classification, mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

1. Historique

Le paracétamol (dénomination internationale utilisée en Europe) ou acétaminophène (dénomination internationale utilisée aux Etats-Unis) provient de la molécule N-acétyl-para-aminophénol. Synthétisé pour la première fois en 1893 par Joseph von Mering, il s'agit d'un des médicaments les plus utilisés en médecine humaine à l'heure actuelle pour ses propriétés analgésiques et anti-pyrétiques (Józwiak-Bebenista et Nowak, 2014 ; Ayoub, 2021). L'histoire de sa découverte est assez complexe. A la fin du 19^e siècle, deux jeunes assistants de l'université de médecine de Strasbourg, Cahn et Hepp, sont chargés de soigner un patient atteint de fièvre et de parasitisme intestinal via l'administration de naphthalène. Après l'initiation du traitement, les assistants n'observent que peu d'effets sur le parasitisme intestinal, mais objectivent une forte et rapide diminution de la fièvre.

Après plusieurs recherches, il s'avère qu'une erreur de délivrance par la pharmacie conduit à l'administration d'acétanilide et non pas de naphthalène. La découverte fortuite des propriétés anti-pyrétiques de cette molécule conduit à de nombreuses publications puis à sa commercialisation sous le nom d'antifébrine, largement utilisée par les médecins à partir de 1886. Même si son faible coût de production ainsi que ses propriétés anti-pyrétiques en font à première vue une molécule de choix, de nombreux effets indésirables sont observés : propriétés hémato-toxiques graves associées au développement d'une méthémoglobinémie interférant avec le transport d'oxygène par l'hémoglobine. De nombreuses recherches sont alors réalisées afin de trouver un composé dérivé présentant moins d'effets secondaires (Brune *et al.*, 2015).

Deux dérivés de synthèse sont étudiés : la phénacétine et le N-acétyl-aminophénol (figure 1). Le pharmacologiste Joseph von Mering étudie ces deux molécules lors d'un essai clinique dont les résultats préliminaires semblent montrer que le N-acétyl-aminophénol présente une hémato-toxicité similaire à l'acétanilide. La phénacétine est alors commercialisée et utilisée dans la pratique médicale courante à partir de 1887. Cependant, de nombreuses néphropathies par développement d'une méthémoglobinémie sont constatées lors d'administrations prolongées au fil des années, conduisant au déclin de son utilisation (Józwiak-Bebenista et Nowak, 2014 ; Ayoub, 2021).

En 1948, les chercheurs Bernard Brodie et Julius Axelrod montrent que le N-acétyl-aminophénol (ou paracétamol) est le métabolite actif contenu dans l'acétanilide et la phénacétine responsable des actions anti-pyrétiques et analgésiques et que les effets indésirables (méthémoglobinémie notamment) sont engendrés par un autre métabolite, le phénylhydroxylamine (Józwiak-Bebenista et Nowak, 2014). A partir de 1950, l'utilisation du paracétamol se popularise et il devient l'agent analgésique non narcotique le plus largement utilisé pour le traitement des douleurs légères à modérées et pour la fièvre en médecine humaine (Ayoub, 2021).

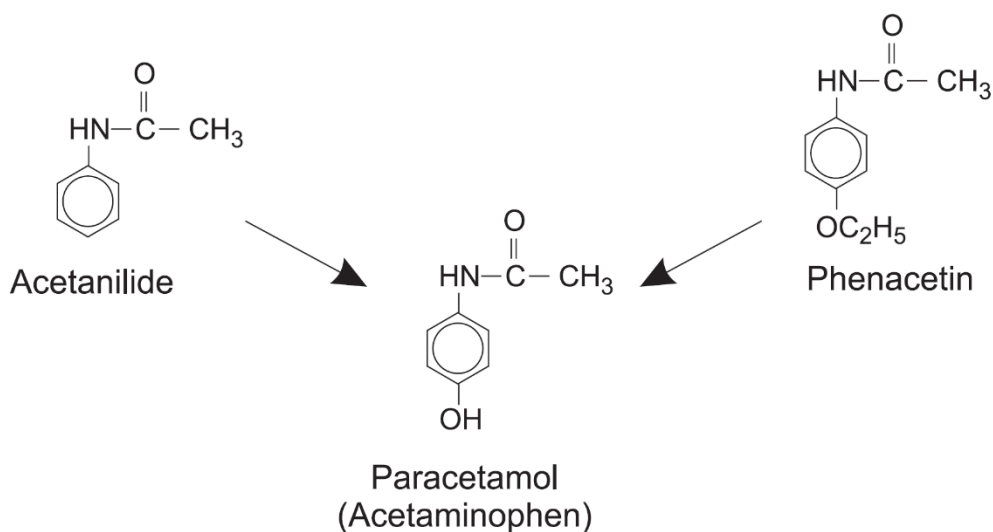


Figure 1 : Structures moléculaires de l'acétanilide, de la phénacétine et du paracétamol
 (Józwiak-Bebenista et Nowak, 2014)

2. Structure moléculaire et classification

Le paracétamol appartient à la classe des dérivés de l'aniline, de celle-ci dérivent l'acétanilide, le paracétamol et la phénacétine. Sa formule brute se décompose en $C_8H_9NO_2$, sa formule développée est composée d'un cycle benzénique, d'un groupement hydroxyle et d'un groupement amide comme l'illustre la figure 2. Sa masse molaire est de 151.2 g/mol. Actuellement, la pharmacomodulation du paracétamol n'a donné aucun composé présentant des intérêts supérieurs.

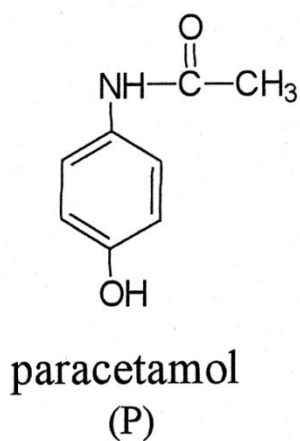


Figure 2 : Formule chimique du paracétamol
 (Józwiak-Bebenista et Nowak, 2014)

En médecine humaine, c'est l'échelle de la douleur définie par l'organisation mondiale de la santé qui constitue la ligne directrice de l'utilisation des médicaments présentant des propriétés analgésiques. Ainsi, elle classe le paracétamol comme analgésique non opiacé pouvant être utilisé comme analgésique unique dans les douleurs de palier 1 ainsi qu'en analgésique non opiacé additionnel sur les douleurs de palier 2 et 3, au même titre que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Leung, 2012 ; Józwiak-Bebenista et Nowak, 2014) comme l'illustre la figure 3. Le paracétamol est également utilisé pour sa valence anti-pyrétique sur les syndromes fébriles.

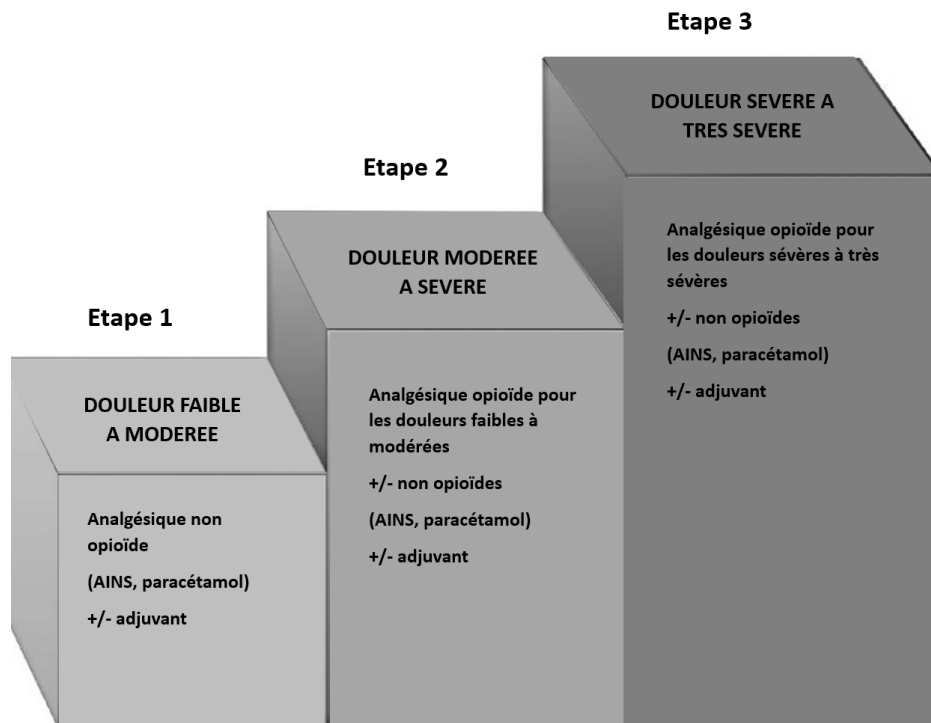


Figure 3 : Classification du paracétamol sur l'échelle analgésique de l'OMS (the who analgesic ladder)

(Józwiak-Bebenista et Nowak, 2014), *traduction en français*

3. Mécanisme d'action moléculaire du paracétamol

a. Les COX-1 et COX-2

Les prostaglandines sont les principaux médiateurs de la douleur inflammatoire. Les principales enzymes responsables de la synthèse de ces médiateurs sont appelées cyclooxygénases (abrégées en COX).

Les COX sont des enzymes composées de prostaglandines endopéroxyde-H synthase (PGHS) et de peroxydases (POX) qui, en s'associant, permettent de convertir l'acide arachidonique (AA) en prostaglandine H₂ (PGH₂). Cette dernière, *via* l'intervention de diverses enzymes tissulaires, se transforme ensuite en prostaglandine D (PGD₂), E (PGE₂), et F (PGF₂), en prostacycline (PGI₂), ainsi qu'en thromboxanes A₂ (TXA₂) et B₂ (TXB₂), comme l'illustre la figure 4 (Przybyła *et al.*, 2021).

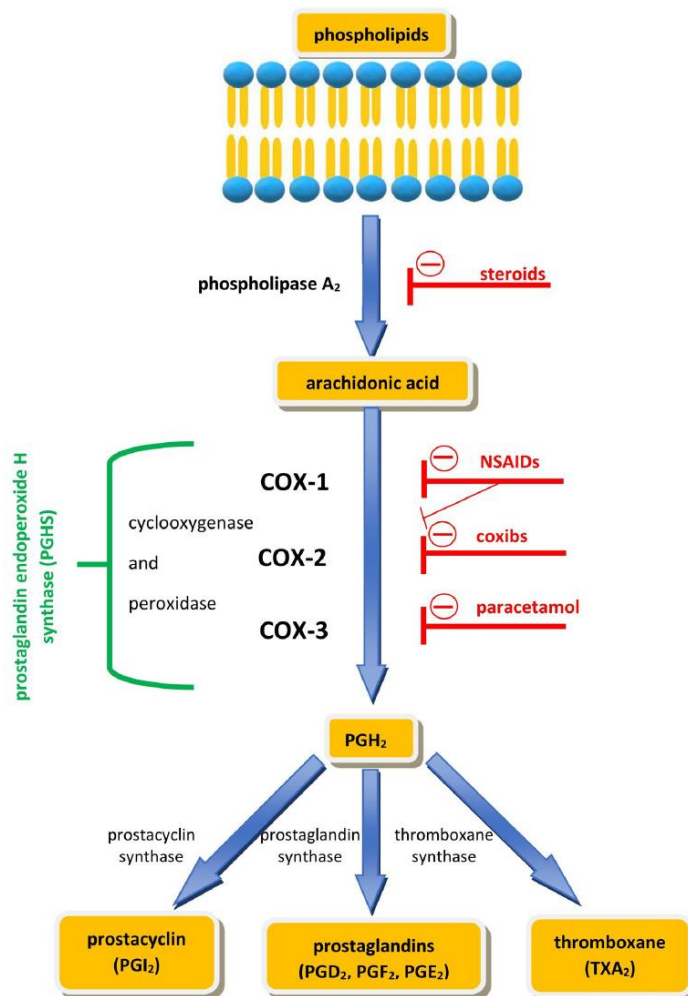


Figure 4 : Schéma simplifié du métabolisme de l'acide arachidonique et implication des enzymes COX

(Przybyła *et al.*, 2021)

A l'heure actuelle, on connaît deux types de récepteurs COX : les COX-1 et les COX-2. En 1971, Sir John Vane, identifie pour la première fois l'enzyme COX-1 et montre que le mécanisme d'action de l'aspirine et d'autres AINS est médié par l'inhibition de cette enzyme *via* une réduction de la synthèse de la prostaglandine PGE2 (Ayoub *et al.*, 2006). En 1991, Xi *et al.* découvrent la deuxième cyclooxygénase (ou COX-2).

La vision traditionnelle du fonctionnement des cyclooxygénases repose sur l'hypothèse suivante. La COX-1 est une enzyme constitutive qui s'exprime en permanence dans de très nombreux tissus, notamment la muqueuse gastrique et les reins, où elle intervient dans de nombreux phénomènes de régulation (débit sanguin rénal, sécrétion de mucus gastrique ou encore maintien de la fonction plaquettaire). Elle intervient dans le phénomène d'inflammation en doublant environ sa concentration par rapport à un état physiologique.

En revanche, la COX-2 est majoritairement induite par les médiateurs de l'inflammation. La COX-2 est essentielle à la synthèse des prostacyclines (PGI2), protège l'organisme de l'ischémie et assure une perfusion continue de certains tissus tels que le rein, l'endothélium vasculaire ou encore le

système nerveux central. Ainsi, même si les prostaglandines jouent un rôle majeur dans le phénomène d'inflammation, elles sont également impliquées dans de nombreuses fonctions physiologiques comme le montre le tableau 1. C'est pourquoi les anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs des COX-1 présentent de nombreux effets indésirables plus fréquents que les anti-inflammatoires non stéroïdiens spécifiques des COX-2 (Przybyła *et al.*, 2021). Néanmoins, il apparaît aujourd'hui que les inhibiteurs spécifiques des COX-2 présentent tout de même des effets indésirables, ce qui suggère donc que la COX-2 possède, dans une certaine mesure, un rôle constitutif au sein des fonctions homéostatiques du tube digestif, rénales, etc.

Prostanoïdes	Effet biologique
Thromboxane A2 (TXA2)	Agrégation plaquettaire Vasoconstriction Bronchoconstriction Action sur la prolifération cellulaire
Prostacycline (PGI2)	Inhibition de l'agrégation plaquettaire Bronchodilatation Vasodilatation Inflammation
Prostaglandine E (PGE2)	Augmentation du débit rénal sanguin Protection de la muqueuse gastrique Bronchodilatation Inflammation
Prostaglandine F (PGF2)	Vasoconstriction Bronchoconstriction Contractions utérines
Prostaglandine D (PGD2)	Vasodilatation Bronchoconstriction

Tableau 1 : Action et propriétés biologiques des prostanoïdes

(Fox, 2013)

b. COX-3 et action centrale du paracétamol

a. Action centrale

En médecine humaine, le paracétamol est un analgésique et un antipyrétique largement utilisé et doté de faibles propriétés anti-inflammatoires. Plusieurs études expérimentales suggèrent que c'est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines (PGE) qui contribue à ses actions pharmacologiques (Ayoub *et al.*, 2006). En effet, l'action centrale du paracétamol sur les sécrétions de prostaglandines (PGE2) a notamment été montré par Ayoub *et al.* en 2006. Cette étude, en comparant l'action du paracétamol et du diclofénac (AINS) sur des modèles de souris knock-out

COX-1 et COX-2, montre que seul le diclofénac permet de réduire la synthèse périphérique de prostaglandines tandis que le paracétamol et le diclofénac permettent une réduction de la synthèse centrale de prostaglandines. Cette réduction centrale a lieu à différents endroits du cerveau où les enzymes COX-1 et COX-2 s'expriment (Ayoub *et al.*, 2006).

Ainsi, l'hypothèse la plus couramment admise aujourd'hui pour expliquer le mécanisme d'action du paracétamol repose sur le principe d'une inhibition des COX-1 et 2 au niveau central contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques dont l'effet est périphérique (Esh *et al.*, 2021). L'idée que les actions pharmacologiques du paracétamol soient médiées par l'inhibition sélective de l'enzyme COX exprimée au niveau central a d'ailleurs été soutenue par plusieurs études chez des animaux de laboratoire ainsi que chez des sujets humains (Ayoub, 2021).

Selon ce postulat, le paracétamol et les AINS inhibent les COX-1 et COX-2 : les AINS ont une action plus périphérique sur les COX qui leur confère un effet anti-inflammatoire et anti-plaquettaire plus élevés tandis que le paracétamol possède une action exclusivement centrale lui conférant des propriétés analgésiques et anti-pyrétiques fortes. Ainsi, les effets anti-pyrétiques du paracétamol semblent imputables à l'activité de la COX-1 et 2 dans le système nerveux central comme le résume le schéma B de la figure 5 (Esh *et al.*, 2021).

b. Enzyme COX-3 et paracétamol

En 2002, Chandrasekharan *et al.* suggèrent l'existence d'une troisième cyclooxygénase (ou COX-3) chez le chien et suggèrent que la valence anti-pyrétique du paracétamol pourrait être expliquée par l'inhibition de cette enzyme (Chandrasekharan *et al.*, 2002).

En effet, cette étude a permis de mettre en évidence l'épissage alternatif de la COX-1, nommé COX-3, chez le chien en utilisant le clonage moléculaire. Cette enzyme, bien qu'elle provienne du même gène que la COX-1, présente des peptides avec une forte sensibilité aux médicaments anti-pyrétiques et analgésiques ainsi qu'une faible valence anti-inflammatoire. Chandrasekharan *et al.* a mené des recherches visant à comparer les trois isoformes de cyclooxygénases *via* un modèle *in vitro* en les mettant en contact avec différents anti-inflammatoires non stéroïdiens. La comparaison de l'activité de la COX-3 canine avec celle des COX-1 et COX-2 murines a montré que la COX-3, contrairement aux deux autres COX, était sélectivement inhibée par des médicaments connus pour leurs propriétés analgésiques/antipyrétiques tels que le paracétamol, la phénacétine, l'antipyrine et la dipyrone. De plus, cette étude met en évidence une origine centrale de l'expression de la COX-3 (glande pituitaire cérébrale et hypothalamus) (Chandrasekharan *et al.*, 2002) (figure 5 : schéma A).

Depuis, les nombreuses tentatives d'identification de COX-3 chez l'humain ont échoué et il a été démontré que l'isoforme 3 des COX n'était produite que chez le chien et la souris (Esh *et al.*, 2021). Ainsi, l'effet anti-pyrétique du paracétamol chez l'humain étant largement observé malgré l'absence de COX-3 identifiable, il semblerait que la COX-3 ne présente pas d'intérêt pharmacologique notable. L'hypothèse d'un effet anti-pyrétique du paracétamol par inhibition de la COX-3 est à priori aujourd'hui abandonnée.

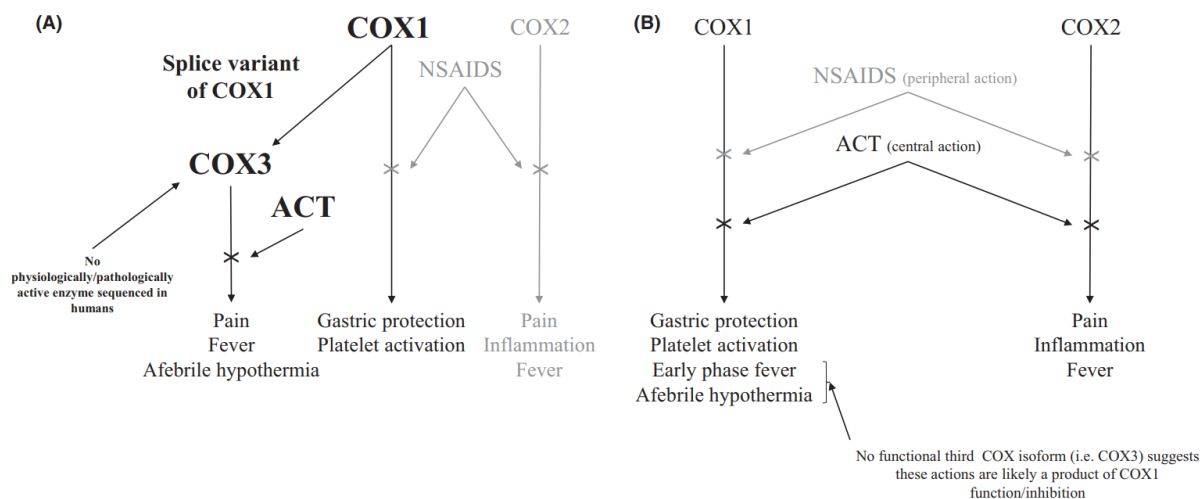


Figure 5 : Action moléculaire du paracétamol sur les COX : version A présentant le mécanisme d'action avec existence de la COX-3 versus version B présentant un mécanisme d'action sans COX-3

(Esh *et al.*, 2021)

c. Un mécanisme non élucidé

D'autres hypothèses mécanistiques ont été avancées pour expliquer les effets du paracétamol.

Un mécanisme d'action proposé serait lié aux voies sérotoninergiques descendantes de la moelle épinière, associée à une action centrale ayant pour effet d'inhiber les voies de la douleur (Pickering *et al.*, 2006). En effet, l'inhibition de la voie sérotoninergique est connue pour avoir une influence sur la douleur via l'inhibition de certains récepteurs (5-HT_{1A}, 5-HT₃ et 5-HT₇ notamment). Ainsi, il a été montré que la diminution du taux de sérotonine engendrait une diminution d'efficacité du paracétamol, laissant supposer une influence des voies sérotoninergiques dans le mécanisme d'action du paracétamol. Cependant, cette hypothèse n'explique pas le mécanisme exact de l'action analgésique du paracétamol. De plus, il a été montré que le paracétamol ne présentait pas d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, ainsi la nature de l'interaction entre le paracétamol et les voies sérotoninergiques reste incomprise (Esh *et al.*, 2021).

Une autre hypothèse repose sur les mécanismes d'interaction du p-aminophénol, composé issu de la métabolisation du paracétamol par le foie notamment chez l'Homme et le chien, avec des récepteurs spécifiques : les TRPV1 et les CB1 (Esh *et al.*, 2021 ; McConkey *et al.*, 2009). En effet, les récepteurs TRPV1 (pour *transient receptor potential vanilloid 1*) et les récepteurs CB1 (pour *cannabinoid 1*) sont des récepteurs connus pour leur implication dans les mécanismes de la modulation de la douleur : les TRPV1 auraient une action centrale sur le raphé dorsal (se situant entre la partie rostrale du mésencéphale et la décussation bulbaire des pyramides) et les CB1 auraient une action périphérique localisée au niveau de la moelle ventro-médiale. Par ailleurs, le p-aminophénol peut se conjuguer à l'acide arachidonique sous l'effet de la « *fatty acid amide hydrolase* » (ou FAAH) présente au niveau central, permettant la formation de N-acylphénolamine, également appelée AM404. Ce composé, lorsqu'il passe la barrière hémato-encéphalique,

posséderait une action sur les récepteurs TRPV1 et CB1, permettant d'induire une analgésie à la fois centrale et périphérique prolongée (Esh *et al.*, 2021 ; Przybyła *et al.*, 2021).

Malgré de nombreuses années de recherche, le mécanisme d'action précis du paracétamol reste inconnu mais semble multifactoriel. D'autres pistes impliquant les canaux Kv7 ou encore le Cax3.2 sont également à l'heure actuelle étudiés (Freo, 2022 ; Przybyła *et al.*, 2021).

4. Propriétés pharmacologiques

a. Propriétés physiques et chimiques

Le paracétamol se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère. Sa solubilité est faible dans l'eau (1.2 g pour 100 ml dans une eau à 20°C) et c'est un composé très peu liposoluble, ce qui implique qu'il n'est pas retenu dans les graisses de l'organisme. Le paracétamol est stable à l'état sec et en solution aqueuse sauf en milieu très alcalin ; c'est un acide faible, il se trouve donc essentiellement sous sa forme non ionisée dans l'estomac et dans l'intestin grêle, ce qui facilite son absorption à ce niveau.

b. Formes galéniques

Le paracétamol existe sous plusieurs formes galéniques : comprimé sec ou effervescent, gélules ou sachets, sirop, suppositoire ou injectable pour voie intraveineuse.

c. Pharmacocinétique

a. Chez l'Homme

• Absorption

Le paracétamol étant un acide faible avec un pka de 9,5, il est largement absorbé de manière passive sous sa forme non ionisée dans le duodénum qui est alcalin. L'absorption gastrique est minimale et la vidange gastrique dans le compartiment duodénil peut engendrer un retard d'absorption. La biodisponibilité par voie orale est comprise entre 63 et 89%. Le pic de concentration plasmatique se situe entre 45 et 60 minutes après administration par voie orale. Les formes solubles (effervescente, sirop, solution buvable) sont absorbées plus rapidement que les formes en comprimé (Marzuillo *et al.*, 2014). L'absorption par voie rectale est assez imprévisible avec une biodisponibilité comprise entre 24 et 98%. Le pic de concentration plasmatique se situe entre 107 et 288 minutes après administration par voie rectale. La voie intraveineuse est une administration lente généralement sur 15 minutes et présente un pic de concentration plasmatique et cérébro-spinale plus précoce que la voie orale ou rectale.

• Distribution

Le paracétamol ne se lie que faiblement aux protéines plasmatiques (entre 5 et 25 % de liaison protéique) (Forrest *et al.*, 1982 ; Marzuillo *et al.*, 2014). Comme il s'agit d'une molécule peu liposoluble, le paracétamol présente un volume de distribution moyen avec des valeurs comprises entre 0,8 et 1 L/kg. Il traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique (Chandrasekharan *et al.*, 2002). La concentration dans le liquide céphalo-rachidien est donc proche de la concentration dans le plasma (Forrest *et al.*, 1982). Le paracétamol est également capable de traverser la barrière placentaire et d'être excrété dans le lait maternel en très faible quantité (Marzuillo *et al.*, 2014).

- *Métabolisation*

Lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique, il est hautement métabolisé au niveau du foie (plus de 90 %) (Louvet *et al.*, 2006). On distingue deux principales voies de métabolisation et une voie mineure (Marzuillo *et al.*, 2014) (figure 6) :

- La glucuro-conjugaison : elle représente 50 à 60 % du métabolisme du paracétamol. Cette voie n'est active qu'à partir de l'âge de 9-12 ans chez l'humain.
- La sulfo-conjugaison : elle représente 25 à 30 % du métabolisme du paracétamol et semble être saturée à des doses relativement faibles (0,5 à 3 g). C'est la principale voie de métabolisation des nourrissons et des jeunes enfants.

Une dernière voie, plus minoritaire, passe par l'oxydation du paracétamol via le cytochrome P450 pour former du N-acétyl-p-benzo-quinone imine (ou NAPQI). Ce composé est ensuite quasi-instantanément conjugué en s'associant avec le glutathion intracellulaire pour former du 3-gluthation-S-yl-paracétamol. Ce dernier sera dégradé en cystéine et en acide mercapturique puis excrété par voie urinaire. Le NAPQI peut engendrer une hépatotoxicité en cas de surdosage aigue car les réserves de glutathion intracellulaire s'épuisent rapidement. Une administration thérapeutique de paracétamol n'est pas toxique car une quantité suffisante de glutathion intracellulaire est présente et permet de convertir le NAPQI.

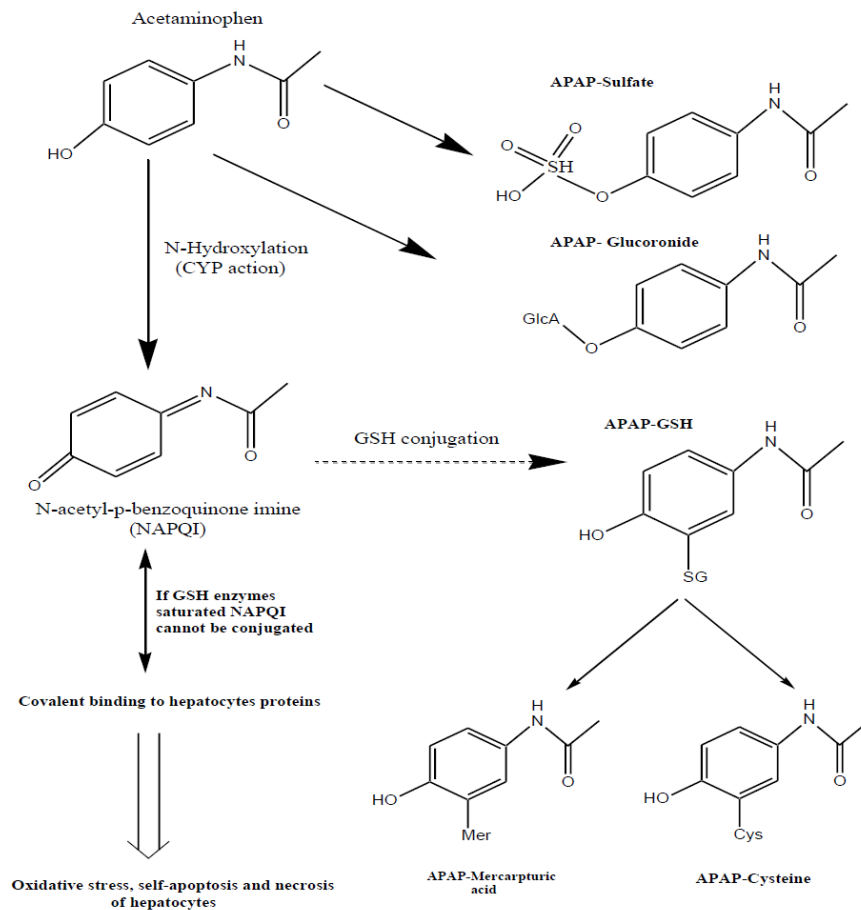


Figure 6 : La métabolisation du paracétamol chez les mammifères

(Fadel *et al.*, 2021)

Il est rapporté qu'une concentration plasmatique d'environ 5 µg/ml permet d'obtenir un effet anti-pyrétique, tandis qu'une concentration plasmatique de 10 µg/ml permet d'obtenir un effet analgésique faible à modéré (Gibb et Anderson, 2008).

Il est important de noter qu'il existe un délai entre le pic de concentration plasmatique du paracétamol mesuré et la visualisation d'un effet analgésique et anti-pyrétique. Ainsi, plusieurs études montrent qu'il existe un délai d'environ 1 à 2h entre la mesure de la concentration plasmatique maximale de paracétamol et la réduction de température la plus forte. Ceci signifie qu'il existe un délai entre la concentration plasmatique et l'effet thérapeutique suggérant que le temps de distribution du paracétamol au tissu cible est relativement lent (Marzuillo *et al.*, 2014).

- *Elimination*

L'élimination est essentiellement urinaire. Ainsi, 85 à 95 % de la dose ingérée sera éliminé dans les premières 24 heures sous forme initiale (4 %), sous forme de dérivés sulfo-conjugués (30 %) et de dérivés glucuro-conjugués (55 %) (Forrest *et al.*, 1982 ; Marzuillo *et al.*, 2014). La demi-vie d'élimination varie de 1.9 heures à 2 heures 30 sans différence d'excrétion entre l'administration par voie orale et par voie intra-veineuse. Il existe peu de variabilité inter-individuelle (adultes versus enfants de moins de 12 ans). La clairance est d'environ 5 à 20 ml/kg/min.

La demi-vie plasmatique n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique, l'élimination plasmatique du paracétamol dépend de la concentration en albumine et en prothrombine : si ces concentrations sont dans les valeurs usuelles, alors la demi-vie plasmatique est identique à celle des patients sains. En revanche, en cas d'hypoalbuminémie et d'augmentation du taux de prothrombine, la demi-vie plasmatique sera fortement allongée (4,25+/-1,1 heures chez les patients atteints d'une hépatopathie avec anomalies protéiques versus 2,16+/-0,54 heures chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique sans anomalie protéique) (Andreasen et Hutter, 1979 ; Forrest *et al.*, 1982).

De nombreux facteurs identifiés sont connus pour influencer sur la demi-vie du paracétamol : un repas ou un retard de vidange gastrique ainsi que la vieillesse sont autant de facteurs qui augmentent la demi-vie par exemple. On note également des facteurs génétiques (population asiatique avec un temps de demi-vie plus long que les caucasiens) et environnementaux (Forrest *et al.*, 1982).

L'excrétion urinaire du paracétamol ne varie pas entre les individus atteints d'une maladie hépatique décompensée et les individus sains. La clairance rénale du paracétamol ne dépend pas du pH urinaire mais reste dépendante du débit urinaire (Forrest *et al.*, 1982).

b. Chez le chien

- *Absorption et biodisponibilité*

Tout comme pour l'humain, l'absorption du paracétamol se fait via l'intestin grêle par absorption passive. Il existe cependant une forte variabilité de biodisponibilité lors d'administration par voie orale selon les auteurs : 100% de biodisponibilité pour l'étude de Koyanagi *et al.*, 44% de biodisponibilité pour l'étude de Neirinckx *et al.* et 80% de biodisponibilité pour l'étude de Sartini *et al.* (Koyanagi *et al.*, 2014 ; Neirinckx *et al.*, 2010 ; Sartini *et al.*, 2021).

En supposant que l'absorption soit complète chez la plupart des espèces, il semblerait que ce soit le métabolisme de premier passage qui explique la biodisponibilité incomplète. Ainsi, les variations de la biodisponibilité orale du paracétamol sont très probablement imputables à une forte diversité des métabolismes entre les races canines (différences dans le degré d'extraction hépatique de premier passage et de glucuro-conjugaison notamment) (Fadel *et al.*, 2021).

La vidange gastrique ou intestinale ne semble exercer aucune influence sur la biodisponibilité après administration par voie orale contrairement à l'Homme. Une étude récente de Sartini *et al.*, 2021, montre en effet que l'administration orale de paracétamol chez le labrador à jeun ou après une prise alimentaire n'influe pas de manière significative sur le pic de concentration plasmatique (C_{max}), le temps du pic de concentration plasmatique (T_{max}) ni sur la biodisponibilité (Sartini *et al.*, 2021).

La biodisponibilité après administration par voie rectale est plus faible que chez l'Homme et plus faible que par voie orale chez le chien, associée à une concentration plasmatique trop faible pour atteindre la dose thérapeutique (Fadel *et al.*, 2021).

Comme chez l'Homme, le paracétamol se lie peu aux protéines plasmatiques ; selon les auteurs, elle varie entre 13 et 27%. Ainsi, à l'instar de l'humain ou des porcins, on constate une distribution systémique moyenne avec des valeurs comprises entre 0,87 et 1,32 L/kg (Fadel *et al.*, 2021) versus 0,8 à 1L/kg pour les hommes.

- *Métabolisation*

Le principe de métabolisation est le même que dans l'espèce humaine. La proportion de paracétamol métabolisée par glucuro-conjugaison est d'environ 75%, celle métabolisée par sulfo-conjugaison est d'environ 17%. La proportion s'associant avec le glutathion intracellulaire puis transformée montre un taux de cystéine d'environ 5%. L'acide mercapturique peut être retrouvé à 1% mais uniquement en cas d'administration supérieure à 500 mg/kg (toxicité très importante), c'est donc un marqueur d'intoxication fort.

- *Elimination*

L'excrétion se fait en environ 24 heures par les urines. Des différences majeures de clairance sont rapportées selon les chiens. Ce phénomène est selon plusieurs études lié à la race, au poids corporel et au fonctionnement enzymatique hépatique

Selon les études, on observe des clairances qui varient de 0.42 L/h/kg (Sartini *et al.*, 2021) à 1.74 L/h/kg (Neirinckx *et al.*, 2010 ; Serrano-Rodríguez *et al.*, 2019) en utilisant des beagles, des labradors et des grey-hounds. Ainsi, tout comme chez l'humain, la clairance ne dépend pas du pH urinaire mais peut varier selon le débit urinaire (Fadel *et al.*, 2021).

Le facteur principal influant sur la demi-vie du paracétamol chez le chien reste la race. Selon les études réalisées et pour des posologies comprises entre 10 et 20 mg/kg administrées par voie orale ou par voie intra-veineuse, on observe des valeurs de Cmax, Tmax et des temps de demi-vie très variables comme le montrent les tableaux 2 et 3 (Fadel *et al.*, 2021 ; Granados *et al.*, 2021 ; KuKanich, 2016 ; Sartini *et al.*, 2021 ; Serrano-Rodríguez *et al.*, 2019 ; Sikina *et al.*, 2018). Il est ainsi parfois compliqué d'estimer la durée d'action du médicament.

Pour les deux tableaux ci-dessous, on notera Cmax le pic de concentration plasmatique, Tmax le temps de pic de concentration plasmatique et T1/2 le temps de demi-vie apparente du paracétamol.

Auteurs	Voie	Race	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	T1/2 apparente (h)	Biodisponibilité (%)
Sikina <i>et al.</i> , 2018	PO	NR	2.69	1.04	1.81	-
Sartini <i>et al.</i> , 2021	PO	Fasted labrador	11.11	3	1.25	72.09
	PO	Fed labrador	9.27	2	1.77	84.05
Kukanich <i>et al.</i> , 2016	PO	Grey hound	6.74	0.85	0.96	-

Tableau 2 : Les paramètres pharmacocinétique du chien pour une administration par voie orale

(Fadel *et al.*, 2021 ; KuKanich, 2016 ; Sartini *et al.*, 2021 ; Sikina *et al.*, 2018)

Auteurs	Voie	Race	T1/2 (h)	Volume de distribution systémique (L/kg)	Clairance (L/h/kg)
Sartini <i>et al.</i> , 2021	IV	Fed labrador	1.35	0.87	0.42
Serrano-Rodriguez <i>et al.</i> , 2019	IV	Galgo	4.57	1.24	1.08
	IV	Beagle	2.86	1.32	1.62
Granados <i>et al.</i> , 2021	IV	Beagle	2.45	1.41	1.52

Tableau 3 : Les paramètres pharmacocinétique du chien pour une administration par voie intra-veineuse

(Fadel *et al.*, 2021 ; Granados *et al.*, 2021 ; Sartini *et al.*, 2021 ; Serrano-Rodríguez *et al.*, 2019)

c. Chez les autres espèces

L'absorption, la métabolisation, la distribution et l'élimination se déroule de la même manière chez la plupart des mammifères (Mcconkey *et al.*, 2009 ; Neirinckx *et al.*, 2010 ; Prescott *et al.*, 1971). Chaque espèce possède cependant des C_{max}, T_{max}, demi-vie et biodisponibilité variable. Comme expliqué pour le chien, le critère de variabilité rapporté dans la plupart des études reste le gabarit de l'animal ainsi que les variabilités de métabolisation. L'étude de Neirinckx *et al.* de 2010 qui étudie les caractéristiques pharmacocinétiques du paracétamol chez différents animaux conclut que les différences de biodisponibilité observées semblent provenir principalement de différences dans l'effet de premier passage hépatique, à l'exception des dindes, qui semblent avoir une absorption incomplète et donc une plus faible biodisponibilité. L'hypothèse la plus probable expliquant ce phénomène semble être la physiologie digestive de la dinde, avec un transit intestinal sensiblement plus rapide, un intestin plus court associé à un volume de liquide et une surface d'absorption limitée par rapport aux autres espèces. La question de savoir si cela s'applique à d'autres espèces de volailles reste à étudier. Pour toutes les espèces, la valeur de clairance plasmatique est inversement proportionnelle à la biodisponibilité orale, ce qui renforce l'hypothèse de l'effet de premier passage. L'élimination est essentiellement urinaire et se fait dans les premières 24 heures comme pour le chien (Neirinckx *et al.*, 2010).

Les tableaux 4 et 5 ci-dessous répertorient les paramètres pharmacocinétiques chez différentes espèces (cheval, oies, porcs) pour des administrations orales ou intra-veineuses comprises entre 10 et 30 mg/kg de paracétamol (Mercer *et al.*, 2020 ; Neirinckx *et al.*, 2010 ; Suenderhauf *et al.*, 2014).

Auteurs	Voie	Espèce	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Biodisponibilité (%)	Volume de distribution systémique (L/kg)	Clairance (L/h/kg)
Neirinckx <i>et al.</i> , 2010	PO	Poule	8.61 \pm 2.37	0.17	0.45 \pm 0.06	42.2 \pm 12.06	-	-
	PO	Dinde	1.07 \pm 0.62	0.77 \pm 0.44	1.14 \pm 0.23	39.0 \pm 18.86	-	-
	PO	Cochon	4.41 \pm 2.40	0.39 \pm 0.14	1.41 \pm 0.36b	75.5 \pm 14.43	-	-
	PO	Cheval	14.4 \pm 1.95	0.61 \pm 0.27	3.97 \pm 0.41	91.0 \pm 16.97	-	-
Mercer <i>et al.</i> , 2019	PO	Cheval	16.61	1.35	2.78	-	-	-
Suenderhaud <i>et al.</i> , 2014	PO	Minipigs	-	-	-	70 à 90	0.7	0.4
		Landrace pigs	-	-	-		1.5	0.87

Tableau 4 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques chez différentes espèces dans la littérature pour une administration par voie orale

(Mercer *et al.*, 2020 ; Neirinckx *et al.*, 2010 ; Suenderhauf *et al.*, 2014)

Auteurs	Voie	Espèce	T1/2 (h)	Volume de distribution systémique (L/kg)	Clairance (L/h/kg)
Neirinckx <i>et al.</i> , 2010	IV	Poule	0.61 \pm 0.07	1.70 \pm 0.39	1.89 \pm 0.27
	IV	Dinde	0.67 \pm 0.08	1.91 \pm 0.48	1.95 \pm 0.44
	IV	Cochon	1.17 \pm 0.11	1.51 \pm 0.31	0.88 \pm 0.14
	IV	Cheval	4.30 \pm 0.89	1.35 \pm 0.35	0.21 \pm 0.04

Tableau 5 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques chez différentes espèces dans la littérature pour une administration par voie intra-veineuse

(Neirinckx *et al.*, 2010)

d. Variabilité du métabolisme hépatique et toxicité

Selon les espèces, la part de chacune des voies de transformation hépatique du paracétamol varie. L'étude des pourcentages de chaque métabolite éliminé dans l'urine chez l'Homme, le Chien, le Chat et divers rongeurs le montrent bien (tableaux 6 et 7). Ceci explique en partie les différences de toxicité très nettes entre l'Homme et le Chat par exemple, chez qui la sulfo-conjugaison est le mécanisme principal de métabolisation (tableau 6) (Jollow *et al.*, 1974). En cas de surdosage, le temps de demi-vie augmente de façon beaucoup plus importante en particulier chez le chat qui montre une capacité à éliminer le paracétamol 10 fois inférieure à celle du chien (Savides *et al.*, 1984). Cette augmentation de la demi-vie avec la dose suggère donc un phénomène de saturation du métabolisme hépatique dès de faibles doses, ce qui est compatible avec la toxicité observée chez le chat.

	PARACETAMOL		Molécules détectées dans l'urine				
	Dose PO (mg/kg)	Demi-vie (h)	Glucuro-conjugué (%)	Sulfo-conjugué (%)	Cystéine (%)	Acide mercapturique (%)	Paracétamol libre (%)
CHIEN	100	1.2	76,44 +/- 10,0	17,27 +/- 10,7	4,51 +/- 1,8	0	1,77 +/- 1,4
	200	1.2	75,23 +/- 8,5	19,75 +/- 6,7	3,14 +/- 1,8	0	1,89 +/- 1,0
	500	3.5	74,96 +/- 7,4	10,35 +/- 3,7	3,10 +/- 0,9	0,54 +/- 0,8	12,39 +/- 9,4
CHAT	20	0.6	1,34 +/- 2,4	92,00 +/- 3,8	4,68 +/- 2,0	0	2,00 +/- 1,0
	60	2.4	4,86 +/- 2,2	78,26 +/- 9,0	10,67 +/- 4,9	1,37 +/- 2,5	4,86 +/- 1,9
	120	4.8	16,11 +/- 6,8	56,96 +/- 13,3	9,65 +/- 7,1	2,33 +/- 2,1	14,95 +/- 7,1

Tableau 6 : Pourcentages et demi-vie du paracétamol et des métabolites issus de sa dégradation excrétés dans l'urine chez le chien et le chat après administration orale unique à diverses doses

(Savides *et al.*, 1984)

	PARACETAMOL	Molécules détectées dans l'urine			
Espèce	Dose PO (mg/kg)	Glucuro-conjugué (%)	Sulfo-conjugué (%)	Cystéine (%)	Paracétamol libre (%)
Rat	50	35,2 +/- 4,1	47,6 +/- 4,8	3,6 +/- 0,5	12 +/- 2,3
Souris	50	48,8 +/- 4,8	27,3 +/- 3,3	13,3 +/- 1,1	10,6 +/- 2,1
Hamster	50	39,8 +/- 1,8	38 +/- 2,2	14,2 +/- 1,2	8,8 +/- 2,4

Tableau 7 : Pourcentages de paracétamol et des métabolites issus de la dégradation du paracétamol excrétés dans les urines chez différentes espèces de rongeurs après administration orale à la dose de 50 mg/kg

(Jollow *et al.*, 1974)

Ainsi, malgré une variabilité importante des propriétés pharmacologiques selon les espèces, de nombreux effets thérapeutiques sont rapportés. Les effets secondaires en cas de surdosage ou d'intoxication sont également différents et/ou plus importants selon les espèces.

Deuxième partie : Utilisation thérapeutique et toxicité

1. Utilisation thérapeutique

a. Chez l'Homme

Chez l'Homme, le paracétamol est couramment utilisé pour le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et pour les états fébriles pour tout âge du nourrisson à l'adulte. Il est également très utilisé pour le traitement des douleurs liées à l'arthrose. Cette molécule reste également l'antalgique de palier 1 et l'antipyrétique de choix chez la femme enceinte et celle qui allaite, mais nécessite d'être utilisée à bon escient.

En effet, même si aucun effet tératogène ou foetotoxique n'a été mis en évidence chez l'animal comme chez la femme, il convient de l'utiliser à dose minimale efficace faible sur une courte durée et le moins fréquemment possible. De même, aucune conséquence sur l'allaitement n'a été mis en évidence.

Chez l'adulte de plus de 50 kg, la posologie usuelle est d'environ 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures ; en cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. Usuellement, il est conseillé de ne pas dépasser 3 grammes de paracétamol par jour sauf cas exceptionnel, où il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 4 grammes par jour.

Chez les adultes atteints d'une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, d'alcoolisme chronique, de situation de déshydratation ou de réserves endogènes de glutathion intracellulaire trop faible (jeun, amaigrissement, vieillissement...), le paracétamol est utilisé à la posologie de 60 mg/kg/jour. Chez l'enfant de moins de 40 kg, le paracétamol est utilisé à la posologie de 60 mg/kg/jour et ne doit pas excéder 80 mg/kg/jour. L'utilisation de paracétamol est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule, d'insuffisance hépatocellulaire sévère ou par voie orale chez les enfants de moins de 6 ans (risque de fausse déglutition importante) (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017).

Le paracétamol peut être administré par voie orale ou par voie intra-veineuse. A dose comparable, l'administration orale semble aussi efficace que l'administration intra-veineuse pour contrôler les traumatismes aigus et gérer la douleur post-opératoire (Freo, 2022).

b. Chez le chien

Selon l'étude de Pickering *et al.* de 2006, une concentration plasmatique de 4µg/ml chez l'Homme est suffisante pour fournir un effet anti-pyrétique et antalgique (Pickering *et al.*, 2006). La concentration plasmatique permettant une réduction de la douleur n'étant pas connue chez le chien, plusieurs études sont parties du postulat qu'une concentration plasmatique au moins égale à 4 µg/ml permettait également de réduire la douleur chez le chien. La dose de paracétamol utilisée chez le chien est à l'heure actuelle classiquement comprise entre 0.2 et 10 mg/kg par voie intra-veineuse et

10 et 25 mg/kg par voie orale (Fadel *et al.*, 2021 ; Hernández-Avalos *et al.*, 2020 ; KuKanich, 2016 ; Neirinckx *et al.*, 2010 ; Pacheco *et al.*, 2020 ; Sartini *et al.*, 2021 ; Serrano-Rodríguez *et al.*, 2019).

c. Chez le porc

Il existe une autorisation de mise sur le marché (ou AMM) pour le paracétamol avec commercialisation sous le nom de PRACETAM, 20% NDV en solution buvable pour porcine à la posologie de 30 mg/kg/jour diluée dans l'eau de boisson avec une administration par voie orale. Le traitement se fait sur 5 jours et la préparation doit être renouveler toutes les 24 heures. Aucune autre source d'eau de boisson ne doit être disponible durant la période de traitement. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques doit être évitée. Après administration de 5 fois la dose recommandée, des diarrhées légères peuvent être constatées sans qu'il n'y ait d'atteinte de l'état général. Les animaux présentant une faible consommation d'eau ou en mauvais état général doivent être traités par voie parentérale (Agence nationale du médicament vétérinaire, 2023).

Une étude comparant l'administration de différents anti-inflammatoires et analgésiques en poudre et en solution dans l'eau de boisson des porcs a mis en évidence des différences significatives de concentration du principe actif selon la profondeur du mélange dans l'eau de boisson que ce soit pour la solution ou la poudre de paracétamol (200 mg/mL). En revanche, aucune différence statistique significative associée au temps n'a été montrée dans la concentration du paracétamol au sein de l'eau de boisson (pour 5 minutes, 12 heures et 24 heures). Un manque d'homogénéité du mélange peut ainsi entraîner une surdose ou une sous-dose et augmenter respectivement les résidus médicamenteux retrouvés dans les carcasses ou engendrer un manque d'efficacité (Mayós *et al.*, 2012). Lors de l'administration de PRACETAM NDV, des précautions d'utilisation sont donc nécessaires afin que la bonne posologie soit administrée aux porcs.

d. Chez le cheval

Dans la plupart des études, le paracétamol est utilisé à des doses comprises entre 20 et 30 mg/kg par voie orale (Mercer *et al.*, 2023, 2020).

e. Chez les oiseaux

Selon les essais cliniques, le paracétamol est administré entre 2 et 10 mg/kg. Son administration à 10 mg/kg, contrairement au diclofénac, n'est pas responsable de néphrotoxicité (absence d'élévation des paramètres rénaux, lésions histopathologiques de nécroses) et en fait un médicament utilisable chez le poulet de chair (Jayakumar *et al.*, 2010).

2. Effet analgésique

a. Chez le chien

L'étude de Sartini *et al.* de 2021 montre l'intérêt du paracétamol dans la gestion des douleurs post-opératoires ainsi que son intérêt d'utilisation pour les patients ayant une contre-indication à l'utilisation des AINS (Sartini *et al.*, 2021). De même, des manuels de pharmacologie vétérinaire reconnaissent son utilisation comme analgésique chez le chien (Plumb, 2018). Il est également utilisé en association avec de nombreux produits anesthésiques tels que la médétomidine, la kétamine, la lidocaïne, la bupivacaïne, le carprofène ou le méloxicam (Hernández-Avalos *et al.*, 2020).

; Pacheco *et al.*, 2020 ; White *et al.*, 2017). Plusieurs études se sont intéressées à la valence analgésique potentielle du paracétamol dont certaines sont résumées ci-après.

L'étude de Hernandez-Alvalos *et al.* de 2020, s'intéresse à l'effet du paracétamol sur les douleurs post-opératoires d'ovario-hystérectomie chez la chienne femelle de race non connue en comparaison avec le méloxicam et le carprofène ainsi qu'à l'influence de l'administration de ces médicaments sur les fonctions cardio-respiratoires, rénales et hépatiques. Le paracétamol est administré à la dose de 15 mg/kg toutes les 8 heures pendant 48 heures, le carprofène à la dose de 4 mg/kg et le méloxicam à la dose de 0.2 mg/kg toutes les 24 heures pendant 48 heures par voie intra-veineuse. Les résultats de l'étude montrent une réduction équivalente de la douleur dans les premières 48 heures sans différence significative. Parmi les paramètres évalués au cours de l'étude, la concentration de CO₂ dans l'air expiré était significativement plus élevée après traitement au paracétamol par rapport aux autres groupes et la pression artérielle moyenne était significativement plus basse pour le groupe carprofène. Enfin, on constate une augmentation du paramètre sanguin alanine amino transférase (ALAT) pour le groupe carprofène (76 ± 7) et le groupe paracétamol (80±11) 96 heures après la chirurgie. Cette étude montre que le paracétamol présente des propriétés analgésiques similaires au méloxicam ou au carprofène pour les chirurgies de convenance chez la chienne et ce, sans effet secondaire délétère pour la dose administrée (Hernández-Avalos *et al.*, 2020).

L'étude de Pacheco *et al.* de 2020, s'est intéressée à l'effet du paracétamol associé à la codéine sur les douleurs post opératoires des chirurgies orthopédiques et de tissus mous variables (sarcomes, convenance, *Tibial Plateau Leveling Osteotomy* (TPLO), dysplasie, maxillectomie...) chez le chien de race et de sexe différents en comparaison avec du méloxicam. L'association paracétamol/codéine était administrée à la dose de 33 mg/kg deux heures avant l'induction de l'anesthésie puis toutes les 8 heures pendant les 48 heures post-opératoire suivantes par voie orale. Le méloxicam était administré à la dose de 0.2 mg/kg deux heures avant l'induction de l'anesthésie puis à la dose d'entretien de 0.1 mg/kg toutes les 24 heures pendant les 48 heures post-opératoire par voie orale. Les résultats de l'étude montrent des faibles scores de douleurs pour les deux groupes avec une différence d'efficacité non significative. L'étude conclue que l'association paracétamol/codéine est un analgésique péri-opératoire utile en per et post-opératoire dans un contexte de prémédication à la méthadone et d'administration de buprénorphine (20 µg/kg) durant les 24 premières heures post-opératoires (Pacheco *et al.*, 2020).

L'étude de Budsberg *et al.* de 2019, s'intéresse à l'effet du paracétamol en association avec la codéine sur la douleur orthopédique ainsi que le degré de boiterie après induction d'une synovite par injection de sodium d'urate ou SU (2 ml d'une solution concentrée à 17 mg/ml) de manière randomisée sur l'articulation du grasset droit ou gauche en comparaison avec le carprofène. Les chiens, tous de race croisé, reçoivent une dose unique de paracétamol/codéine (dose de paracétamol, 15,5 à 18,5 mg/kg ; dose de codéine, 1,6 à 2,0 mg/kg) ou de carprofène (2,1 à 2,3 mg/kg) par voie orale à 18 heures le jour 0 (14 heures avant l'injection de SU). Pour le groupe paracétamol, une nouvelle dose est administrée à nouveau à 6 heures du matin le jour 1 (2 heures avant l'injection de SU), puis toutes les 8 heures pendant 48 heures supplémentaires. Pour les chiens du groupe carprofène, une autre dose (4,4 mg/kg) est administrée à 6 heures du matin le jour 1 (2 heures avant l'injection de SU), puis toutes les 24 heures pendant 48 heures supplémentaires. Les résultats montrent que les scores de boiterie clinique à 3, 6 et 9 heures pendant le traitement au paracétamol étaient significativement ($p = 0,02$) plus élevés que les scores aux mêmes points d'évaluation pendant le traitement au carprofène. D'après les résultats, les auteurs rejettent

l'hypothèse selon laquelle l'association paracétamol/codéine seraient aussi efficace que le carprofène dans la gestion des douleurs articulaires induites (Budsberg *et al.*, 2020).

L'étude de Benitez *et al.* de 2014, s'est intéressée à l'effet de l'association paracétamol/hydrocodone sur les douleurs post opératoires orthopédiques chez le chien de sexe et de race différents (labrador, golden retriever, boxer, berger allemand, border collie et autres races) d'un poids supérieur à 10 kg et présentant une rupture des ligaments croisés crâniens traités chirurgicalement par TPLO en comparaison avec le tramadol. Cette étude ne s'est intéressée qu'à la gestion de la douleur post-opératoire et l'administration du médicament testé n'était réalisée qu'après anesthésie et disparition de l'effet de la morphine injectée en post opératoire. Le groupe paracétamol/hydrocodone recevait 13 à 18 mg/kg de paracétamol et 0.5 à 0.6 mg/ kg d'hydrocodone et le groupe tramadol recevait 5 à 7 mg/kg de médicament par voie orale toutes les 8 heures jusqu'à la sortie d'hospitalisation. Les résultats ont montré que 5 chiens sur 19 du groupe paracétamol/hydrocodone et 7 chiens sur 23 du groupe tramadol ont eu besoin d'une dose d'analgésique de secours (morphine à la dose de 0.25 à 0.5 mg/kg par voie sous cutanée) à la suite de l'évaluation du score de douleur. Le score moyen de douleur du groupe paracétamol/hydrocodone était significativement plus bas que le groupe tramadol 2 heures après administration du médicament testé, les scores de douleur étant similaires durant toutes les autres mesures de l'étude. Dans l'ensemble, les différences de scores de douleur entre les chiens ayant reçu de l'hydrocodone/paracétamol ou du tramadol étaient mineures. Selon cette étude, l'effet des deux molécules semblent similaires sur les douleurs post-opératoires de TPLO chez le chien (Benitez *et al.*, 2015).

Le tableau 8 ci-dessous résume les différentes études qui viennent d'être détaillées et répertorie la plupart des effets analgésiques du paracétamol constatés chez le chien dans la littérature.

Auteurs	Contexte d'étude	Posologies d'administration	Résultats
Hernandez-avalos <i>et al.</i> , 2020	Douleurs post-opératoires chez la chienne subissant une ovariectomie	Paracétamol 15 mg/kg q8h Carprofène 4 mg/kg q24h Méloxicam 0.2 mg/kg q24h Administration par voie intra-veineuse	Analgésie équivalente à celle du méloxicam et du carprofène à 48h post-chirurgie
Pacheco <i>et al.</i> , 2020	Douleurs Per et post-opératoires chez le chien subissant des chirurgies diverses : tissus mous, dysplasie, sarcome maxillectomie....	Paracétamol+codéine (30 mg/kg) q8h Méloxicam 0.2 mg/kg puis 0.1 mg/kg q24h Administration par voie orale	Efficacité similaire de la combinaison paracétamol/codéine et méloxicam
Budsberg <i>et al.</i> , 2020	Effet sur le degré de boiterie après induction d'une synovite chez le chien	Paracétamol (15.5 à 18.5 mg/kg)+codéine (1.6 à 2 mg/kg) q8h Carprofène 4.2 à 4.5 mg/kg q24h Administration par voie orale	Réduction de la boiterie et de la douleur mais de manière moins importante que le carprofène
Benitez <i>et al.</i> , 2014	Douleurs post-opératoires des TPLO chez le chien	Paracétamol (13 0 18 mg/kg) Hydrocodone (0.5 à 0.6 mg/kg) Tramadol (5 à 7 mg/kg) Administration par voie orale toutes les 8h	Meilleur score de douleur que le tramadol 2h après la seconde dose administrée

Tableau 8 : Effets thérapeutiques du paracétamol chez le chien

(Benitez *et al.*, 2015 ; Budsberg *et al.*, 2020 ; Fadel *et al.*, 2021 ; Hernández-Avalos *et al.*, 2020 ; Pacheco *et al.*, 2020)

A noter que pour plusieurs études citées, le paracétamol est associé à la codéine. Chez l'Homme, le mécanisme de la codéine a largement été étudié. En effet, après une seule administration, 10 à 20% de la codéine est convertie en norcodéine par le cytochrome 3A4 (ou CYP3A4), 60 à 70% est convertie en glucuronide-6-codéine et 5 à 15% est convertie en morphine par le cytochrome P2D6

(ou CYP2D6) : le glucuronide-6-codéine et la morphine sont responsables de la valence analgésique de la codéine selon la littérature. Chez les animaux, le métabolisme de la codéine a peu été étudié (Kongara, 2018). Chez le chien, après administration orale, une concentration plasmatique élevée de glucuronide-6-codéine mais une quantité négligeable de morphine a pu être constaté lors d'une étude sur le chien (KuKanich, 2016), ce qui pourrait être responsable d'un manque d'efficacité de la codéine après administration per os. De même, l'étude de Heffernan *et al.* de 2018 qui compare l'utilisation de l'hydrocodone, un dérivé codéiné, et du firocoxib par voie orale sur les douleurs post-opératoires des chirurgies de TPLO chez les chiens a montré que les chiens traités à l'hydrocodone présentaient des scores de douleur plus élevés et une récupération fonctionnelle des membres distaux moindre par rapport à ceux traités par AINS (Heffernan *et al.*, 2018).

En revanche, une autre étude a montré que l'administration de codéine par voie sous cutanée (1 et 2 mg/kg) produisait un effet analgésique significatif sur les douleurs post-opératoires de maxillectomie et de mandibulectomie, mais cette étude n'incluait aucune mesure plasmatique des métabolites de la codéine (Martins *et al.*, 2010). Ainsi, il apparaît que l'administration de codéine par voie systémique ait un effet analgésique sur le chien. En revanche, l'administration orale de codéine semble montrer une faible absorption ainsi qu'un manque d'efficacité (Kongara, 2018).

Dans ce contexte, les études décrites précédemment concernaient une administration par voie orale de codéine ou de dérivés codéinés en association avec le paracétamol. Ainsi, il semblerait que l'administration de codéine ou de dérivés codéinés ne soient pas responsables des effets analgésiques étudiés, mais que ce soit le paracétamol qui soit responsable de cet effet.

b. Chez le rat

La propriété analgésique du paracétamol semble faible. Il a été montré que certains AINS, comme le diclofénac, présentait une valence analgésique significativement supérieure au paracétamol administré par voie orale à la dose de 20 mg/kg (Malhotra *et al.*, 2013).

c. Chez le cheval

Le paracétamol semble être un candidat intéressant pour le traitement efficace de la douleur en médecine équine. L'administration orale de paracétamol (20 mg/kg) s'est avérée aussi efficace que le méglumate de flunixin (AINS) dans un modèle réversible de douleur au pied (Foreman, 2017). Dans un case report (West *et al.*, 2011), l'analgésie supplémentaire fournie par l'administration orale de paracétamol (40 mg/kg/jour) a été suffisante pour permettre un rétablissement d'une fourbure aiguë. De même, l'administration orale de paracétamol (30 mg/kg) sur des boiteries aiguës induites a entraîné une amélioration plus rapide des scores de boiterie et de la fréquence cardiaque par rapport à la phénylbutazone (West *et al.*, 2011). Le paracétamol semble donc avoir des propriétés analgésiques intéressantes sur les douleurs aiguës. Cependant, la pharmacocinétique ainsi que l'impact clinique d'une administration prolongée n'avaient pas été étudiées, rendant son utilisation risquée (Mercer *et al.*, 2023).

Très récemment, de nouvelles données sont disponibles. Chez les chevaux présentant une boiterie chronique naturelle, le paracétamol (30 mg/kg) n'a produit qu'une amélioration transitoire de la boiterie. Le paracétamol pourrait ne pas être efficace en monothérapie sur des douleurs chroniques chez le cheval. Par ailleurs, le paracétamol s'est avéré sûr après 21 jours d'administration à la dose de 30 mg/kg par voie orale toutes les 12 heures, sans aucun signe de changement cliniquement

significatif dans l'analyse clinico-pathologique, la biopsie hépatique ou les scores d'ulcération gastrique (Mercer *et al.*, 2023).

Ainsi, le paracétamol pourrait être un bon analgésique pour des douleurs aiguës ou des douleurs chroniques en co-analgésie et ne présenterait à priori pas de toxicité ou d'impact clinique à des doses thérapeutiques de 30 mg/kg.

Actuellement, malgré des données encourageantes, l'absence de recul suffisant sur les effets délétères potentiels du paracétamol notamment sur le système nerveux conduisent à la régulation de son utilisation par la Fédération internationale des autorités hippiques qui interdit son administration lors des jours de concours équestres (Pesko *et al.*, 2022).

d. Chez le porc

Le paracétamol présente des propriétés analgésiques utiles en post-opératoires mais qui semblent moins importantes que le méloxicam (AINS) concernant certains critères d'évaluation de la douleur. Ceci a été montré pour une administration par voie rectale sous forme de suppositoires à la dose de 100 mg/kg (Reyes *et al.*, 2002). Plusieurs études notent cependant qu'un effet analgésique est présent après administration (Del Castillo *et al.*, 2006 ; Novotný *et al.*, 2007).

e. Effet sur les douleurs neuropathiques

Même si de nombreuses études ont été réalisées sur l'effet analgésique du paracétamol chez différentes espèces, ces dernières s'intéressaient aux douleurs post-opératoires sur des chirurgies de convenue ou sur des douleurs d'origine orthopédique. L'effet du paracétamol sur les douleurs d'origine neuropathique aiguës ou chroniques pourraient pourtant être d'une grande utilité en médecine vétérinaire. Comme dit précédemment, le paracétamol aurait un mécanisme d'action central lié aux voies sérotoninergiques descendantes de la moelle épinière, associée à une action centrale permettant d'inhiber les voies de la douleur par blocage des récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1A}, 5-HT₃ et 5-HT₇ notamment) (Pickering *et al.*, 2006). De plus, les mécanismes d'interaction supposés du p-aminophénol, composé issu de la métabolisation du paracétamol, avec les récepteurs spécifiques TRPV1 (pour *transient receptor potential vanilloid 1*) et CB1 (pour *canabinoid 1*) responsables d'une régulation de la douleur centrale et périphérique pourrait justifier l'intérêt du paracétamol dans la prise en charge de la douleur neuropathique (Esh *et al.*, 2021 ; Mcconkey *et al.*, 2009).

Chez les rongeurs, le rôle du paracétamol a globalement bien été décrit pour la réduction de l'inflammation par exposition à la chaleur, à des solutions irritantes ou encore à des douleurs induites par une incision chirurgicale. En ce qui concerne la douleur neuropathique, elle a été étudiée sur plusieurs modèles chez le rongeur dont les neuropathies diabétiques, génétiques, toxiques et dans certains modèles de myélopathies et neuropathies traumatiques. Dans l'ensemble de ces études, le paracétamol a permis une amélioration de l'analgésie lors d'une co-administration avec des médicaments anti-inflammatoires, opiacés et antidépresseurs. Enfin, bien que son efficacité soit variable selon les études, tous remarquent un renforcement de l'activité analgésique des médicaments classiquement utilisés pour la gestion des douleurs neuropathiques lors d'une administration de paracétamol (Freo, 2022).

L'étude de Im *et al.* publiée en 2012 a étudié l'effet du paracétamol sur la douleur neuropathique induite par ligature des nerfs rachidiens L5 et L6 en injectant différentes doses de paracétamol (25,

50, 100, 200, 300 mg/kg) par voie intrapéritonéale chez le rat. Dans cette étude, un effet positif du paracétamol sur la douleur a été démontré (hyperalgie thermique, allodynie mécanique et allodynie par contact avec le froid). Ces données semblent donc indiquer un effet analgésique sur la douleur neuropathique du rat (Im *et al.*, 2012).

D'autres études ont montré des effets similaires comme Lynch *et al.*, en 2004, qui ont mis en évidence un effet analgésique significatif du paracétamol sur l'allodynie mécanique du rat après induction d'une douleur neuropathique par du sulfate de vincristine, un agent utilisé en chimiothérapie, en l'injectant par voie intra-veineuse à l'aide de mini-pompes osmotiques (30 mg/kg) (Lynch *et al.*, 2004). A l'inverse, Curros-Criado *and* Herrero rapportent que l'administration de paracétamol ne réduit pas la réponse à la stimulation mécanique et électrique dans le modèle de douleur neuropathique après ligature partielle du nerf sciatique (Curros-Criado *et* Herrero, 2009).

En médecine humaine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le paracétamol ne sont pas considérés comme un traitement intéressant sur les douleurs neurologiques pures mais sont administrées en cas de douleurs autre que neuropathiques associées (douleur au nerf sciatique avec lombalgie musculo-squelettique). Généralement, le traitement de ce type de douleur passe par une association entre un opiacé et du tramadol, avec le problème que pose une prescription d'opiacés sur le long court. Le paracétamol n'est donc généralement pas prescrit, de plus le risque d'hépatotoxicité existant sur une administration au long court ne semble pas en faire une molécule de choix.

3. Effet anti-inflammatoire

a. Chez le chien

La classification du paracétamol reste controversée car, contrairement aux AINS, sa valence anti-inflammatoire est considérée comme minoritaire. Comme dit précédemment, le paracétamol aurait selon certains auteurs une action sur les isoenzymes COX (Chandrasekharan *et al.*, 2002).

Pour des concentrations faibles en peroxydes et en acide arachidonique, le paracétamol conserverait son action centrale et périphérique d'inhibition sur la COX ; en revanche, en situation pro-inflammatoire et donc lorsque les concentrations en peroxydes augmentent, le paracétamol perdrait sa capacité d'inhibition périphérique et ne conserverait que son action centrale (Clark-Price, 2014 ; Hernández-Avalos *et al.*, 2020).

Selon une étude de 1988, le paracétamol présente des propriétés anti-inflammatoires faibles mais potentiellement comparables à certains anti-inflammatoires tels que l'acide acétylsalicylique, ce qui pourrait justifier son utilisation en médecine humaine et vétérinaire, notamment en cas de contre-indication à l'aspirine (Mburu *et al.*, 1988). Cependant, les chiens utilisés dans cette étude, de race croisée, avaient reçu 1 500 mg de paracétamol (soit environ 30 mg/kg 3 fois par jour), ce qui représente une posologie d'administration légèrement plus importante que celle traditionnellement utilisée. Ainsi, même si cette étude ne décrit pas d'effets secondaires associés à la prise du médicament, aucune valence inflammatoire n'a été montrée chez le chien pour des doses thérapeutiques traditionnellement utilisées (environ 20 mg/kg) (Clark-Price, 2014 ; Hernández-Avalos *et al.*, 2020 ; Mburu *et al.*, 1988).

b. Chez le rat

L'effet anti-inflammatoire du paracétamol reste faible et moindre par rapport aux AINS. Des AINS comme le diclofénac ont un effet anti-inflammatoire significativement plus important que le paracétamol (10/20 mg/kg). Cependant, la combinaison diclofénac/paracétamol et diclofénac seul présente le même effet anti-inflammatoire, le paracétamol ne semble donc pas interférer avec le fonctionnement des AINS pour les deux posologies étudiées (10/20 mg/kg) (Malhotra *et al.*, 2013).

4. Effet anti-pyrétique

L'effet anti-pyrétique est largement rapporté en médecine humaine depuis plusieurs décennies (Przybyła *et al.*, 2021). Chez le rat, le paracétamol présente des propriétés anti-pyrétiques significativement supérieures à la combinaison diclofénac (AINS)/paracétamol jusqu'à trois heures après injection du produit induisant le syndrome fébrile (Malhotra *et al.*, 2013).

Le paracétamol est largement utilisé en médecine porcine pour ses propriétés anti-pyrétiques et a été montré dans plusieurs études (Del Castillo *et al.*, 2006 ; Novotný *et al.*, 2007). En pratique vétérinaire, il est essentiellement utilisé lors d'infection respiratoire, et si nécessaire en association avec un traitement anti-infectieux. Après administration, une diminution de l'hyperthermie est attendue 12 à 24 heures après le début du traitement.

Chez le chien, peu d'études rapportent un réel effet anti-pyrétique. L'inhibition centrale de la COX en présence de facteurs pro-inflammatoires expliquerait cet effet (Clark-Price, 2014 ; Hernández-Avalos *et al.*, 2020). Cependant, il reste largement utilisé pour ses propriétés anti-pyrétiques chez le chien en pratique courante. Ainsi, dans l'étude de Bello et Dye de 2023, sur 450 vétérinaires interrogés sur les habitudes de prescription du paracétamol chez le chien au Royaume-Unis. 42% des praticiens l'utilisent pour son effet anti-pyrétique en cas de contre-indication à d'autres molécules et observent un réel effet bénéfique (Bello et Dye, 2023).

5. Protecteur gastrique

Plusieurs anciennes études ont mis en évidence l'effet protecteur du paracétamol sur la muqueuse gastrique chez le rat après mise en contact avec différents irritants gastriques (AINS, éthanol, stress majeur) (Omura *et al.*, 1994 ; Poon *et al.*, 1989). Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer ce phénomène : stimulation de la synthèse de la prostaglandine E (ou PGE2) avec effet protecteur sur la muqueuse gastrique, stimulation de la sécrétion de mucus gastrique, effet protecteur direct sur les cellules sécrétantes de mucus sur la paroi gastrique.

Chez le chien, une étude n'a rapporté aucune altération de la muqueuse gastrique pour des administrations allant de 5 à 15 grammes chez les chiens testés, contrairement à l'aspirine, où une administration supérieure à une journée a montré un caractère irritant avec des hémorragies et une ulcération de la muqueuse gastrique lors d'administration à dose élevée. Ainsi, le paracétamol semble à privilégier chez les patients présentant un risque de lésions gastro-intestinales (Fishler, 1964).

6. Lutte contre le phénomène d'ischémie-reperfusion

En 1997, Nakamoto *et al.* s'intéressent au paracétamol et à son effet protecteur potentiel sur la muqueuse gastrique chez le rat lors d'un phénomène ischémique. Une ischémie-reperfusion de la

muqueuse gastrique chez des rats a été induite par clantage de l'artère coélique sous anesthésie avec évaluation du degré de nécrose de la muqueuse gastrique. Des injections intra-péritonéales de paracétamol à différentes concentrations (100 à 500 mg/kg) ont été réalisées 90 minutes avant induction de l'ischémie. Il a pu être montré que le paracétamol induisait une réduction de l'étendue et de la gravité des lésions de nécrose gastrique lors d'injection intra-péritonéale avec un résultat significatif pour des doses supérieures à 300 mg/kg. Le suivi des concentrations de PGE2 a permis d'exclure son implication dans ce phénomène. Par ailleurs, l'administration préalable de paracétamol permet d'influer sur la sécrétion de radicaux libres en inhibant l'augmentation de la peroxydation lipidique gastrique consécutive à l'ischémie-reperfusion. Ceci suggère que le paracétamol conférerait une protection contre l'ischémie *via* l'inhibition de la peroxydation lipidique induite par les radicaux libres (Nakamoto *et al.*, 1997). Ainsi, le paracétamol posséderait un effet protecteur de la paroi gastrique lors d'administration importante par un mécanisme multifactoriel qui implique au moins un effet anti-oxydant sur les radicaux libres.

Ce phénomène expliquerait la diminution de risques d'ulcérations gastriques comparativement à d'autres traitements comme détaillée précédemment dans la partie « protecteur gastrique » (Fishler, 1964).

Cette hypothèse est corroborée en 2001 par Merrill *et al.* En utilisant un modèle de cœur de porc de guinée, il montre que le paracétamol a un effet modeste mais significatif et dose dépendant sur la circulation cardiaque et coronaire *in vitro*. Le paracétamol présente des propriétés cardioprotectrices qui interviennent en luttant contre le dysfonctionnement et les lésions d'ischémie-reperfusion myocardique transitoire et à faible débit. Cet effet cardioprotecteur semble agir en atténuant l'action des radicaux hydroxyl et des anions peroxydant (Merrill *et al.*, 2001).

Cette théorie sera par la suite étudiée *in vivo* et sur des chiens, avec Merrill *et al.* qui montrera en 2004 que les effets initialement observés *in vitro* et sur des cœurs de porcs pouvaient désormais être étendue *in vivo* et sur le chien (Merrill *et al.*, 2004). Ainsi, selon cette dernière étude, le paracétamol doit être ajouté à la liste des produits pharmaceutiques possédant une efficacité cardioprotectrice chez les mammifères.

7. Effet anti-arythmique

Un effet anti-arythmique du paracétamol sur le chien a été mis en évidence par Merrill *et al.* en 2007. Lors de cette étude, des chiens ont été exposés à 60 minutes d'ischémie myocardique suivie de 180 minutes de reperfusion, puis le nombre de battements prématurés ventriculaires, de salves ventriculaires, de bigéminés ventriculaires, de tachycardies ventriculaires ainsi que le rythme cardiaque, la pression artérielle systémique et la fonction ventriculaire gauche ont été évalués. Le nombre moyen de battements ectopiques ventriculaires, à l'exception des salves ventriculaires, pendant l'ischémie et la reperfusion était significativement plus faible chez les chiens ayant reçu du paracétamol (30 mg/kg par voie intra-veineuse).

Il semblerait que le paracétamol, en agissant sur l'ultrastructure des myofibrilles et en assurant un effet protecteur sur la mitochondrie, empêchent une atteinte de la pompe NA-K lors de l'induction d'une arythmie par des produits cardiotoniques ayant une valence cardio-toxique en cas de surdosage, telle que l'Oubaine utilisé lors de l'essai clinique. Cet effet cardioprotecteur s'exprime par des infarctus de taille réduite et un taux de mortalité fortement diminué (Merrill *et al.*, 2007). Avant cette étude, l'effet anti-arythmique du paracétamol n'avait jamais été signalé chez le chien.

8. Effet orexigène et poids corporel

a. Chez le porc

En médecine porcine, les substances anorexigènes libérées pendant l'infection peuvent entraver l'efficacité thérapeutique des antibiotiques dans l'alimentation sur certaines pathologies notamment respiratoires.

Chez le porc, le paracétamol possède un mécanisme d'action similaire à l'indométhacine qui a montré des propriétés antipyrétiques et prévient l'anorexie provoquée par l'endotoxémie de l'infection. En partant de ce postulat, plusieurs études ont été menées afin de savoir si le paracétamol avait une valence orexigène (Kuller *et al.*, 2021) et permettait d'augmenter la prise alimentaire de doxycycline dans les mélanges médicamenteux lors de maladie respiratoire d'origine bactérienne.

Dans l'étude de Del Castillo *et al.*, publiée en 2006, les études pharmacocinétiques de l'aire sous la courbe de la doxycycline et du paracétamol n'ont pas permis de mettre en évidence une augmentation de la prise alimentaire, cependant une amélioration de l'état clinique des animaux ayant reçu du paracétamol en plus de la doxycycline a été constaté et semblerait imputable à un effet analgésique et antipyrétique (Del Castillo *et al.*, 2006).

De même, dans l'étude de Novotny *et al.*, publiée en 2007, l'ajout de paracétamol par voie orale au plan de traitement antibiotique (marbofloxacin) de porcs présentant une maladie respiratoire a permis de réduire les symptômes cliniques (fièvre, toux, écoulements nasaux), mais aucun effet orexigène n'a été montré. Aucun effet secondaire n'a été rapporté (Novotný *et al.*, 2007).

Ainsi, il semblerait que le paracétamol n'ait aucune propriété orexigène et que les effets constatés sur le gain de poids soient médiés par les propriétés antipyrétiques et analgésiques du médicament qui permettent une amélioration symptomatique de l'état clinique et donc une reprise de l'appétit.

b. Chez la volaille

Selon une ancienne étude, le paracétamol exercerait une influence positive sur le poids des poulets (jusqu'à 6.5% chez le coq et 10% chez les poules). Ainsi, dans cette étude, une administration de 0.5 mg/kg de paracétamol mélangé à la ration chez le coq et de 2 mg/kg chez la poule ont permis d'avoir un effet positif sur le poids en influant sur la croissance corporelle. Ce phénomène n'est cependant pas causé par une augmentation de la prise alimentaire, car aucun effet orexigène n'a été rapporté (Dikstein *et al.*, 1966b).

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ce processus : une action analgésique avec diminution du stress et relargage d'ACTH, une action antipyrétique et diminution de la métabolisation alimentaire, une action centrale sur l'hypothalamus et le thalamus avec implication du centre de la satiété ou encore une stimulation de la glande pituitaire avec relargage de TSH et augmentation du stockage des graisses.

c. Chez le rat

Aucun effet orexigène n'a été rapporté (Dikstein *et al.*, 1966a).

9. Autres effets

En médecine porcine, la mise-bas est un processus possédant des effets néfastes potentiels sur le bien-être de la truie et des porcelets à l'origine d'importantes pertes économiques.

L'effet du paracétamol a été testé pendant la période péri parturiente sur des truies et leurs porcelets *via* le passage du paracétamol durant la lactation (Kuller *et al.*, 2021). Il a été montré que, sur les truies, le paracétamol n'avait aucune propriété orexigène ou antipyrétique. Chez le porcelet, aucune différence de mortalité infantile, aucune influence sur le gain de poids n'a été observé. En revanche, le paracétamol a entraîné de manière significative une variation moindre du poids corporel des porcelets pendant la lactation, a montré un effet potentiel sur la distribution des IgG au sein des portées ainsi qu'un effet positif et significatif sur le gain de graisse dorsale chez la truie. L'ensemble de ces éléments fait du paracétamol un produit prometteur pour améliorer le bien-être des truies en lactation et optimiser la production dans l'étable de mise bas.

10. Toxicité et effets secondaires

La pathogénie de l'intoxication par le paracétamol présente des particularités selon les espèces et est influencée par plusieurs facteurs : la capacité hépatique à conjuguer les molécules toxiques, les réserves intra cellulaires de glutathion, la résistance de l'hémoglobine à l'oxydation, *etc.*

a. Chez l'Homme

a. Dose toxique

Chez l'Homme, la posologie ne doit pas excéder 6g/jour et le seuil de toxicité est fixé à 10 g en une seule prise pour l'adulte et à 150 mg/kg pour les enfants (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017).

b. Effets indésirables

Les effets indésirables sont nombreux : hypersensibilité, choc anaphylactique, œdème de Quincke, affections cutanées avec érythème ou urticaire, troubles hématologiques avec thrombopénie, leucopénie, neutropénie, anémie hémolytique associée à un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, affections hépatiques avec hépatite aigue et augmentation des transaminases ou encore affections respiratoires avec bronchospasmes (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017).

c. Symptômes et signes cliniques

Les symptômes retrouvés sont multiples, on retrouve notamment : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales d'apparition aigue. Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma ou un décès. Plus rarement, le surdosage peut engendrer une pancréatite, une insuffisance rénale aigue ou une pancytopenie. Biologiquement, en cas de surdosage aigu, il peut être observé une augmentation des aspartates aminotransférases (ASAT), de la bilirubine ainsi qu'une augmentation du taux de prothrombine.

Le traitement du surdosage consiste en l'administration précoce de N-acétylcystéine par voie intraveineuse ou orale (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017).

b. Chez le chien

a. Dose toxique

Le chien présente une bonne tolérance à dose thérapeutique (20-30 mg/kg) administrée toutes les 8 heures. Selon les études, des effets secondaires sont rapportés (méthémoglobinémie et nécrose hépatique notamment) pour des doses supérieures à 100-200 mg/kg (Fadel *et al.*, 2021 ; Sartini *et al.*, 2021 ; Savides *et al.*, 1984).

b. Symptômes et signes cliniques

Tout comme chez l'Homme, une intoxication au paracétamol chez le chien (dose supérieure à 150-200 mg/kg) est principalement responsable d'une insuffisance hépatique aiguë associée à un phénomène de nécrose souvent d'origine centro-lobulaire et parfois d'une insuffisance rénale aiguë, mais on peut également observer des troubles hématologiques avec formation de corps de Heinz et un défaut de fonctionnement de l'hémoglobine associé à une méthémoglobinisation. Cliniquement, on observera des symptômes tels qu'une tachypnée et/ou une dyspnée, une cyanose, de l'ictère, des vomissements et autres troubles gastro-intestinaux, une hypothermie ou encore un œdème de la face et des membres distaux (Salem *et al.*, 2010), l'ensemble de ses symptômes peuvent conduire au décès.

L'étude de Salem *et al.*, en 2010, s'est intéressée à l'évolution de plusieurs paramètres biologiques (hémogramme, leucogramme et biochimie notamment) en utilisant des chiens croisés de 1 an à 2 ans a qui ont administré une dose unique de paracétamol à dose thérapeutique maximale (128 mg/kg pour le groupe P) et à une dose toxique (200 mg/kg le groupe PT). Des échantillons sanguins ont ensuite été prélevés à J3 puis J10 pour les deux groupes P et PT et comparés à un groupe contrôle (C) n'ayant reçu aucun traitement.

Concernant l'hémogramme, la valeur de l'hématocrite a significativement diminué pour le groupe P et PT au bout du dixième jour. La concentration en hémoglobine a significativement augmenté pour le groupe PT au bout du dixième jour. De même, le nombre d'érythrocytes a significativement diminué au cours de l'expérience pour les groupes P et PT. A l'analyse du frottis, une anisocytose, la formation de corps de Heinz, une eccentrocytose (signe d'une instabilité membranaire avec stress oxydatif) ainsi une poïkilocytose ont été observées pour le groupe PT.

Concernant le leucogramme, une leucocytose a été notée pour les groupes P et PT comparativement au groupe contrôle. Une neutrophilie importante a été notée dès le troisième jour pour le groupe PT et au dixième jour pour le groupe P. Une lymphopénie est observée pour les deux groupes P et PT dès le troisième jour. Une monocytose est observée pour les groupes P et PT sauf le dixième jour pour le groupe PT. Enfin, une éosinopénie est significativement observée pour les groupes testés sauf le troisième jour pour le groupe P. On remarque ainsi une figure de stress typique du leucogramme certainement consécutive aux dommages observés sur la lignée rouge (tableau 9) (Salem *et al.*, 2010).

Paramètre mesuré	Unité	Troisième jour			Dixième jour		
		Gr. contrôle	Gr. dose thérap. 128 mg/kg Gr. P	Gr. dose toxique 200 mg/kg Gr. PT	Gr. contrôle	Gr.dose thérap. 128 mg/kg Gr. P	Gr. dose toxique 200 mg/kg Gr. PT
Hématocrite	%	32.00±1.00	29.00±1.00	26.00±2.00	32.00±1.00	27.00±1.00	24.00±2.00
Hémoglobine	g/dL	11.20±0.20	11.00±0.85	11.83±1.10	11.10±0.20	11.80±1.10	12.57±0.50
Leucocytes	×103/µl	7.58±2.00	9.01±2.00	11.89±2.00	7.40±0.33	11.28±0.25	6.92±0.34
Neutrophiles	×103/µl	5.23±2.00	6.75±2.00	9.39±2.00	5.16±0.11	8.88±0.29	4.71±0.20
Lymphocytes	×103/µl	2.16±0.65	1.71±0.20	1.54±0.20	1.60±0.28	1.58±0.20	1.70±0.20
Monocytes	×103/µl	0.15±0.02	0.36±0.20	0.80±0.15	0.14±0.01	0.67±0.20	0.27±0.02
Eosinophiles	×103/µl	0.30±0.02	0.18±0.02	0.12±0.02	0.59±0.28	0.22±0.02	0.13±0.02

Tableau 9 : Effet du paracétamol sur les paramètres hématologiques du chien à diverses doses en comparaison avec un groupe contrôle

(Salem *et al.*, 2010)

Au niveau biochimique, les enzymes hépatiques (ALAT, PAL et GGT) sont significativement plus élevées pour le groupe P et PT par rapport au groupe contrôle. On observe également une hyperbilirubinémie ainsi qu'une hyperglycémie probablement causé par un stress. Enfin, on observe une forte augmentation des paramètre rénaux (BUN et créatinine) (tableau 10).

Paramètre mesuré	Unité	Troisième jour			Dixième jour		
		Gr. contrôle	Gr. dose thérapeutique 128 mg/kg Gr. P	Gr. dose toxique 200 mg/kg Gr. PT	Gr. contrôle	Gr. dose thérapeutique 128 mg/kg Gr. P	Gr. dose toxique 200 mg/kg Gr. PT
ALAT	U/L	41.90±2.70	53.80±5.20	88.20±2.00	41.80±2.75	64.90±1.30	91.00±4.10
PAL	U/L	17.50±0.61	21.40±1.17	32.10±1.18	17.40±0.66	29.10±2.10	42.10±2.00
GGT	U/L	21.80±3.50	27.50±2.70	41.20±2.40	21.63±3.65	31.20±1.60	39.10±2.00
Bilirubine Totale	mg/dL	0.28±0.02	0.53±0.06	0.92±0.02	0.28±0.02	0.72±0.09	1.03±0.14
BUN	mg/dL	9.10±2.00	26.37±4.16	45.20±2.00	19.10±1.90	41.70±2.00	49.80±2.00
Créatinine	mg/dL	0.51±0.20	0.93±0.20	1.55±0.20	0.51±0.20	1.07±0.20	1.49±0.20

Tableau 10 : Effet du paracétamol sur les paramètres biochimiques du chien à diverses doses en comparaison avec un groupe contrôle

(Salem *et al.*, 2010)

L'ensemble de ces résultats montrent bien un effet délétère multiple avec une action cytotoxique hépatique, rénale et hématologique qui peut se produire même lors d'une administration à dose thérapeutique maximale sur le long court chez le chien et met en lumière l'importance d'une utilisation à dose thérapeutique minimale pour éviter les effets secondaires.

De même, les concentrations sériques de bilirubine, ALAT, PAL et GGT ont augmenté dans toutes les études s'intéressant aux intoxications par le paracétamol (Fadel *et al.*, 2021 ; Ortega *et al.*, 1985 ; Salem *et al.*, 2010 ; Savides *et al.*, 1984).

On constate une corrélation positive entre l'augmentation des paramètres hépatiques et de la bilirubinémie avec l'apparition de lésions nécrotiques visibles à la cytologie hépatique. Ces marqueurs sanguins attestent de la gravité de l'intoxication et de son atteinte au niveau hépatique (Fadel *et al.*, 2021 ; Ortega *et al.*, 1985 ; Salem *et al.*, 2010).

c. Toxicité hépatique

- *Mécanisme général*

Pour rappel, à dose thérapeutique, le paracétamol est métabolisé dans le foie. La voie principale de métabolisation chez le chien passe par la glucuro-conjugaison avec excrétion urinaire. Un faible pourcentage de paracétamol est oxydé par le cytochrome P-450 en un réactif métabolique, le NAPQI. Ce dernier est rapidement dégradé en se liant au glutathion intracellulaire (GSH) puis excrété par voie urinaire sous forme de résidus cystéine et plus rarement en acide mercapturique (Fadel *et al.*, 2021).

A dose toxique, les enzymes glucuronosyl et sulfatosyl transférases utilisées respectivement dans les voies de glucuro-conjugaison et sulfo-conjugaison sont saturées et le mécanisme de métabolisation classiquement réalisé ne peut plus se dérouler. Par conséquent, la voie mineure de métabolisation par conversion du paracétamol via le cytochrome P-450 devient plus importante et la production du métabolite NAPQI augmente.

Physiologiquement, le NAPQI s'associe avec le glutathion intracellulaire (GSH) afin de former le composé 3-(glutathion-S-yl) paracétamol qui sera dégradé en résidus cystéine ou en acide mercapturique puis excrétés par voie urinaire (Savides *et al.*, 1984).

En cas de surdosage ou de dysfonctionnement métabolique conduisant à une diminution du taux de GSH de plus de 80%, on observe une production accrue du métabolite toxique NAPQI par dépassement des capacités de conjugaison *via* épuisement des réserves de GSH (figure 7). Le NAPQI se lie de manière covalente et irréversible aux groupements cystéine des protéines hépatocellulaires par l'intermédiaire de résidus cystéine, perturbant alors l'intégrité cellulaire et provoquant la nécrose des hépatocytes par stress oxydatif (Pumford *et al.*, 1990 ; Savides *et al.*, 1984). La plupart des liaisons covalentes se produisent au niveau du foie dans sa partie centro-lobulaire riche en P450, et sont localisées de préférence dans le réticulum endoplasmique et dans les enzymes du cytoplasme des hépatocytes (Fadel *et al.*, 2021). Ceci explique pourquoi la nécrose hépatique est essentiellement centro-lobulaire lors d'intoxication au paracétamol.

Par prolifération de cette nécrose hépatique, l'élimination du paracétamol est bloquée et la demi-vie du paracétamol augmente.

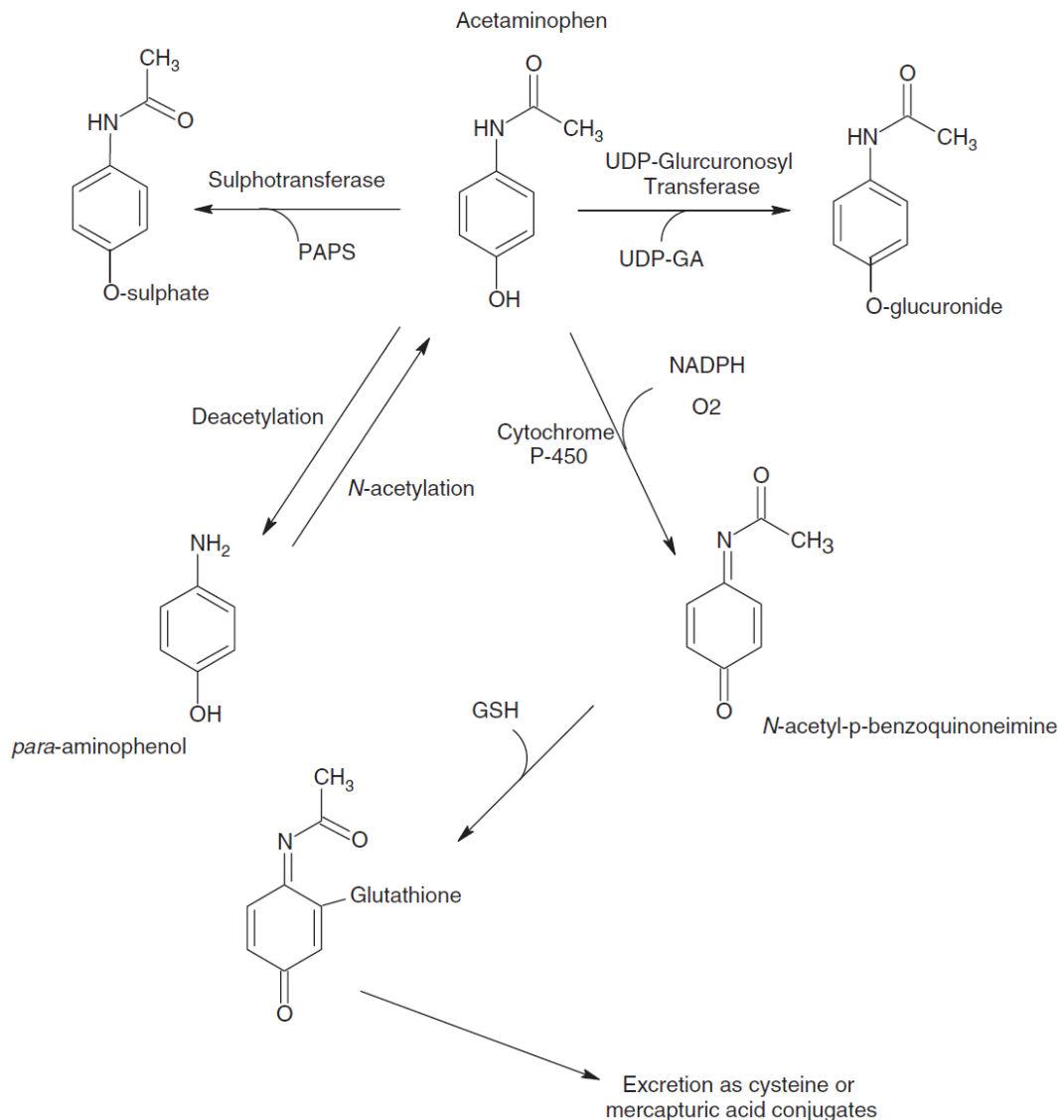


Figure 7 : Métabolisation du paracétamol et formation de métabolites toxiques : le NAPQI et le para-aminophénol

(Fadel *et al.*, 2021)

- *Conséquences cliniques*

Comme décrit précédemment, l'hépatotoxicité est attribuée à la formation de N-acétyl-p- benzoquinone imine (NAPQI) par le cytochrome hépatique P-450 (Salem *et al.*, 2010). La gravité clinique de l'hépatotoxicité est proportionnelle à la dose et va de l'hépatite aiguë légère à l'hépatite aiguë sévère. Pour une dose de 200 mg/kg de paracétamol, la cytologie du foie montre des hépatocytes endommagés, distendus par de multiples vacuoles lipidiques de différentes tailles et des noyaux repoussés à la périphérie (Fadel *et al.*, 2021).

Les lésions histopathologiques hépatiques étudiées dans plusieurs études montrent des lésions similaires chez le chien (Gazzard *et al.*, 1975 ; Ortega *et al.*, 1985 ; Salem *et al.*, 2010) ainsi que chez l'Homme et d'autres espèces, notamment le rat (Dixon *et al.*, 1975 ; Fadel *et al.*, 2021 ; McGregor *et al.*, 2003).

Par exemple, dans l'étude de Salem *et al.*, où une dose unique de paracétamol par voie orale à dose thérapeutique maximale (128 mg/kg pour le groupe P) et à dose toxique (200 mg/kg pour le groupe PT) sont administrées chez des chiens croisés de 1 an à 2 ans, on obtient des analyses histopathologiques avec des lésions hépatiques dont la gravité est dépendante de la dose initiale administrée (Salem *et al.*, 2010). Ils observent :

Pour le groupe P (128 mg/kg) :

- À J3, un gonflement des hépatocytes avec un cytoplasme granulaire éosinophile et une congestion de la zone portale
- À J10, une congestion sévère avec désorganisation des cordons hépatiques

Pour le groupe PT (200 mg/kg) :

- À J3, un foie vacuolisé associé à un phénomène de nécrose centro-lobulaire et une congestion des voies biliaires
- À J10, une nécrose centro-lobulaire associée à un phénomène dégénératif massif des hépatocytes

Dans l'étude d'Ortega *et al.* de 1985, les chiens ayant reçu 250 mg/kg ont présenté une hépatite aiguë et une nécrose focale dans la région centro-lobulaire avec des infiltrats inflammatoires (Fadel *et al.*, 2021 ; Ortega *et al.*, 1985). A 500 mg/kg, les lésions de nécrose s'étendent aux veinules hépatiques terminales ainsi qu'aux espaces portaux. Ils observent également une corrélation positive entre augmentation de la bilirubinémie et progression de la nécrose hépatique (figure 7) (Ortega *et al.*, 1985).

Dans l'étude de Gazzard *et al.* en 1975, des lésions hépatiques similaires sont également observées, avec congestion, nécrose étendue, vacuoles graisseuses pour l'administration d'une dose unique de paracétamol de 3000 mg par voie orale chez des chiens greyhound (Gazzard *et al.*, 1975).

Sur la figure 8 ci-dessous, il est possible d'observer diverses lésions histologiques hépatiques. Sur l'image de gauche, on observe des hépatocytes en cours de dégénérescence avec un phénomène de nécrose focale en cours. Sur l'image de droite, on observe un phénomène de nécrose grave s'étendant aux acini hépatiques sauf au niveau de l'astérisque, où on peut observer un hépatocyte préservé à proximité d'un espace porte.

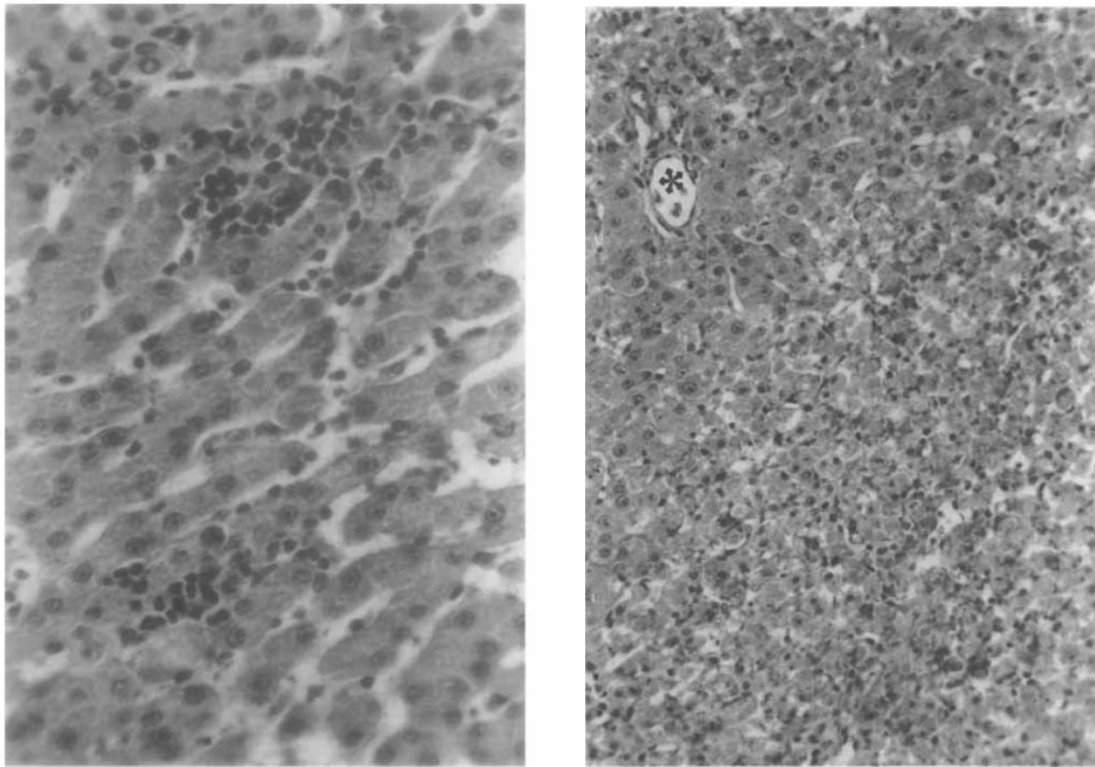


Figure 8 : Coupe histologique d'un foie de chien observé au X50 après administration unique de 500 mg/kg de paracétamol par voie orale (coloration HetT)

(Ortega *et al.*, 1985)

d. Toxicité rénale

La néphrotoxicité rapportée semble provenir de la dé-acétylation du paracétamol dans le rein pour former du para-aminophénol (PAP) (figure 7). Son oxydation en p-benzo-quinone imine (ou BQI), molécule très instable possédant une cytotoxicité comparable au NAPQI, peut augmenter en cas d'intoxication et être responsable d'une congestion du cortex et de la médulla, d'une fuite protéique et de lésions de néphrose lorsque la dose toxique administrée est supérieure à 500 mg/kg de paracétamol (Fadel *et al.*, 2021).

Dans plusieurs études, il est possible d'observer à l'histologie une congestion tissulaire avec une vascularite, un épaissement de la capsule rénale (périnéphrite), une vacuolisation de l'épithélium glomérulaire et tubulaire, une nécrose et une fibrose périvasculaire (figure 8). L'augmentation des paramètres rénaux (BUN et créatinine sérique) corroborent avec les lésions rénales observées (Fadel *et al.*, 2021 ; Ortega *et al.*, 1985 ; Salem *et al.*, 2010 ; Savides *et al.*, 1984).

L'insuffisance rénale observée semble être la conséquence de l'insuffisance hépatique. En cas d'hépatotoxicité, le dysfonctionnement de la métabolisation hépatique s'étend aux reins et engendre une néphrotoxicité par réserve insuffisante de glutathion intracellulaire dans le parenchyme rénal (Salem *et al.*, 2010).

Sur la figure 9 ci-dessous, il est possible de voir diverses lésions histologiques rénales. Sur l'image A, on observe une congestion cellulaire ainsi qu'une vascularite visible au bout du troisième jour

après administration de 128 mg/kg de paracétamol. Sur l'image B, on observe des lésions de la capsule rénale compatible avec une périnéphrite visible au bout du dixième jour après administration de 128 mg/kg de paracétamol. Sur l'image C, on observe une vacuolisation de l'épithélium glomérulaire associée à de la congestion et de la fibrose périvasculaire au bout du troisième jour après administration de 200 mg/kg de paracétamol. Sur l'image D, on observe une dégénérescence tubulaire nécrotique du parenchyme rénal au bout du dixième jour après administration de 200 mg/kg de paracétamol. Le phénomène de nécrose est alors irréversible.

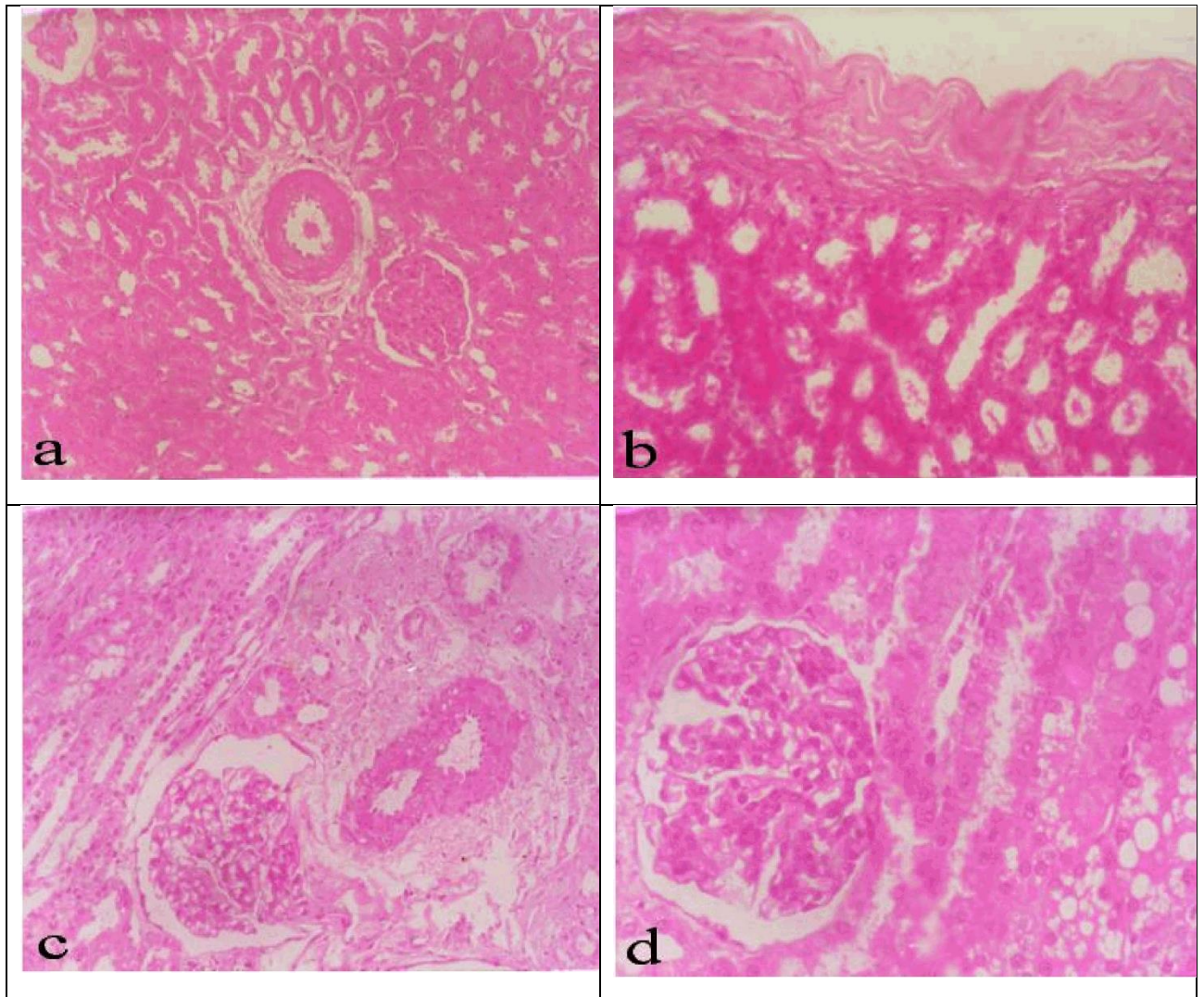


Figure 9 : Coupes histologiques de reins de chien observé au X50 après administration unique de paracétamol à différentes concentrations sur des chiens de race beagle (coloration HetE)

(Salem *et al.*, 2010)

c. Chez le chat

a. Dose toxique

Le chat présente une très faible fenêtre thérapeutique d'utilisation avec des effets toxiques rapportées dès une posologie supérieure à 10-40 mg/kg trois fois par jour, rendant son utilisation impossible en médecine vétérinaire (Sartini *et al.*, 2021 ; Savides *et al.*, 1984). Chez le chat, le premier signe d'intoxication est la méthémoglobinisation contrairement à l'Homme où on observera des signes d'insuffisance hépatique. Il s'agit de l'espèce la plus sensible aux intoxications par le paracétamol.

b. Symptômes et signes cliniques

Les signes cliniques apparaissent dans les heures suivant l'ingestion avec des conséquences essentiellement hématologiques. Cliniquement, on observera une tachypnée et/ou une dyspnée, une tachycardie, des vomissements, des muqueuses pâles et cyanosées ainsi qu'une coloration brune du sang caractéristique d'une méthémoglobinémie grave. On observera également un ictère ainsi qu'une pigmenturie.

On pourra également observer un œdème de la face, du cou et parfois des membres distaux. On note de manière rare une hypothermie, une ataxie, une mydriase ainsi que des convulsions (Allen, 2003 ; Mégarbane, 2017 ; St Omer et McKnight, 1980).

d. Cas particulier de l'hémato-toxicité chez le chien et le chat

D'après d'anciennes études, c'est l'accumulation du métabolite NAPQI qui semble responsable de l'hémato-toxicité rapportée chez le chien et le chat. Cependant, c'est une théorie fortement contestée à l'heure actuelle et il semblerait qu'un autre métabolite soit en jeu (Mcconkey *et al.*, 2009).

Physiologiquement, le chat est déficient en glucoronosyl-transférase (enzyme impliquée dans la glucuro-conjugaison). Ainsi, on notera qu'il s'agit de la voie minoritaire chez le chat (environ 1.3%) alors qu'elle est majoritaire à hauteur de 75% chez le chien et de 70% chez l'Homme. Par opposition, on observe une métabolisation par sulfo-conjugaison à hauteur de 90% pour une administration faible de 20 mg/kg de paracétamol chez le chat (Savides *et al.*, 1984). De plus, le temps de demi-vie est beaucoup plus important que pour la plupart des autres espèces, et la métabolisation par sulfo-conjugaison est rapidement saturée (Mcconkey *et al.*, 2009). Ainsi, la part de paracétamol métabolisé en NAPQI augmente plus vite que pour d'autres espèces et le glutathion intracellulaire hépatique et érythrocytaire s'épuise rapidement.

La forte toxicité hématologique du paracétamol chez les chats a été attribuée au nombre élevé de groupes sulfhydryles présents sur l'hémoglobine féline (8 pour l'espèce féline versus 2 chez l'Homme et 4 chez le chien), qui la prédispose à son oxydation et à la formation de corps de Heinz. En effet, le glutathion est essentiel au sein de l'hématie et présente une fonction anti-oxydante essentielle. En cas de carence en glutathion, le globule rouge ne peut plus lutter contre l'oxydation : le nombre accru de groupes sulfhydryles ainsi que l'épuisement du glutathion intracellulaire engendre une oxydation érythrocytaire du Fer ferreux (Fe²⁺) contenu dans le noyau porphyrique de l'hématie en Fer ferrique (Fe³⁺) associée à la formation de corps de Heinz : il y a développement d'une méthémoglobinémie importante (Allen, 2003 ; Aronson et Drobatz, 1996 ; Mcconkey *et al.*, 2009). La formation de corps de Heinz entraîne une fragilité accrue des érythrocytes ainsi qu'une anémie

hémolytique. La méthémoglobine transportant mal l'oxygène, elle est en grande partie responsable de la détresse respiratoire observée lors d'intoxication (Allen, 2003).

Cependant, l'ensemble de ces mécanismes ne permet pas d'expliquer pourquoi le chien présente un risque important de développement de méthémoglobinémie en cas d'intoxication. En effet, à la différence du chat, la glucuro-conjugaison est la voie principale de métabolisation du chien (environ 75%) (Savides *et al.*, 1984), l'hémoglobine canine présente beaucoup moins de groupes sulfhydryles et est moins sensible à son oxydation. Ainsi, une explication commune au chien et au chat pour expliquer l'hémato-toxicité n'est pour le moment pas connue. De plus, il n'existe à l'heure actuelle pas de preuve directe que le NAPQI soit le métabolite réactif responsable de l'hémato-toxicité du paracétamol : les érythrocytes ne sont pas réellement exposés à ce métabolite (Mcconkey *et al.*, 2009).

En 2009, Mcconkey *et al.*, fait un postulat en supposant l'implication d'un autre métabolite : le para-aminophénol (PAP) également connu pour son pouvoir néphrotoxique (voir néphrotoxicité du chien). Comme évoqué précédemment, il s'agit d'un métabolite issu de la dé-acétylation du paracétamol par des carboxy-oxydases hépatiques constituant une voie minoritaire de métabolisation identifié chez le rat, le chat, le chien et la souris (Mcconkey *et al.*, 2009 ; Welch *et al.*, 1966). Ce métabolite a montré qu'il exerçait une influence sur le cycle redox de l'oxyhémoglobine (Mcconkey *et al.*, 2009).

L'oxydation physiologique du para-aminophénol (PAP) (figure 10) se déroule comme ceci : le paracétamol subit une dé-acétylation par les carboxy-oxydase hépatiques et se transforme en PAP. Ce PAP peut agir sur le cycle redox de l'oxyhémoglobine. Le PAP s'oxyde avec l'hémoglobine, ce qui engendre une perte d'électrons et l'oxydation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine et l'oxydation du PAP en BQI. La méthémoglobine est ensuite réduite en oxyhémoglobine par le cytochrome P-450 NADH b5 réductase et le BQI est réduit en PAP par liaison avec le glutathion. Le PAP continue son cycle redox jusqu'à ce qu'il soit biotransformé par N-acétylation ou par conjugaison avec le glutathion ou le sulfate (Mcconkey *et al.*, 2009).

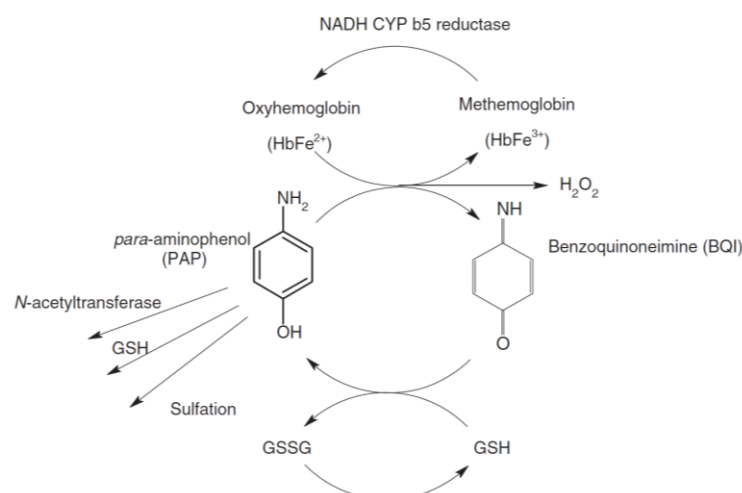


Figure 10 : Co-oxydation du PAP

(Mcconkey *et al.*, 2009)

Chez les rats et les souris, plus de 70% du PAP est transformé en GSH et en conjugués N-acétyl. La N-acétylation des médicaments est catalysée par deux enzymes : l'arylamine N-acétyltransférase 1 (NAT1) et l'arylamine N-acétyltransférase 2 (NAT2). Les chats ne possèdent que la NAT1 et les chiens ne possèdent aucune de ces deux enzymes, ce qui les rend moins efficace quant à l'acétylation de certains médicaments (Trepanier *et al.*, 1998).

Ainsi, en 2009, Mcconkey *et al.* font le postulat que lors d'une intoxication au paracétamol, les chats et les chiens peuvent être exposés à de plus grandes quantités de PAP et, être plus sensible au phénomène de méthémoglobinisation par déficit enzymatique des NAT (Mcconkey *et al.*, 2009).

Dans leur étude, ils ont comparé *via* un modèle *in vitro* la dé-acétylation du paracétamol et la N-acétylation du PAP chez le chien, le chat, le rat et la souris. Ils se sont également intéressés à la capacité de formation de méthémoglobine en exposant des érythrocytes de chien, chat, souris et rat à du paracétamol, de NAPQI et de la PAP. Les résultats de cette expérience montrent que seule la PAP est responsable de la formation de méthémoglobine et que cette méthémoglobinémie était bien plus importante chez les érythrocytes de chien et de chat par rapport aux érythrocytes de la souris et du rat.

De même, en étudiant *via* un modèle *in vitro* la sensibilité des souris NAT1/NAT2 knockout, des WT souris, du chien et du chat à la formation de méthémoglobine à partir de l'acétylation du PAP, ils ont observé que le PAP était responsable d'une formation accrue et significative de méthémoglobine chez les souris NAT1/NAT2 knockout par rapport aux WT souris, montrant l'implication de l'absence de ces composés dans le phénomène de méthémoglobinisation. Cependant, les taux de méthémoglobine érythrocytaire restaient malgré tout plus faibles chez les souris NAT1/NAT2 knockout par rapport au chien et au chat (figure 11).

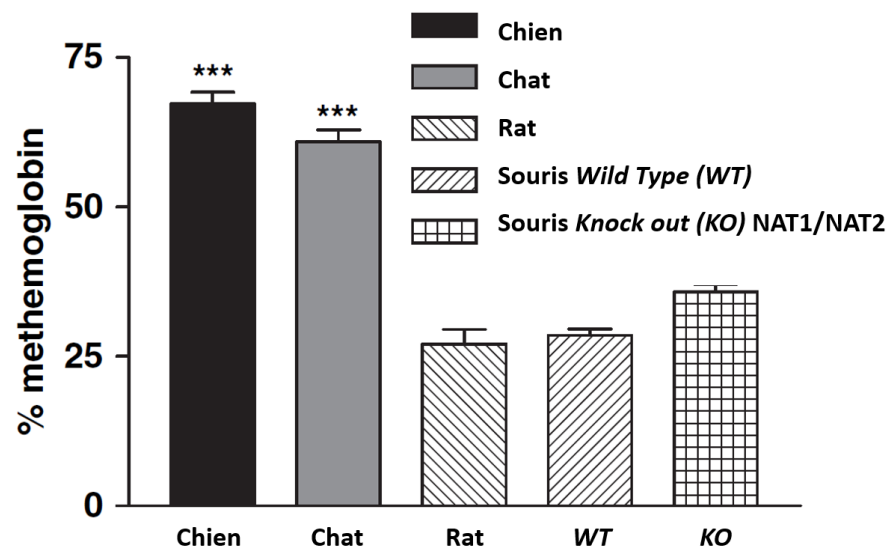


Figure 11 : Modèle *in vitro* avec induction d'une méthémoglobinisation sur des érythrocytes de chien, chat, rat, souris WT et souris KO après contact avec du PAP pendant 60 minutes

(Mcconkey *et al.*, 2009)

La toxicité du paracétamol et de la PAP ont alors été comparés chez les souris NAT1/NAT2 knockout et chez les souris WT. Le paracétamol n'a engendré aucune hémato-toxicité tandis que la PAP a engendré une méthémoglobinisation significativement plus importante chez les souris NAT1/NAT2 knockout par rapport aux souris WT. L'ensemble de ces expériences montre ainsi le rôle central de la PAP dans l'hémato-toxicité du paracétamol chez le chien et le chat et l'implication des enzymes NAT1 et NAT2 dans ce phénomène. Il semblerait ainsi que ce soit la déficience métabolique des enzymes NAT1 et NAT2 dans l'organisme du chien et du chat qui engendre la formation de méthémoglobine à partir de PAP.

Cette toxicité sanguine ne se produit pas dans tous les cas notamment chez le chien pour lequel on prétend qu'il s'agit d'une conséquence chronique après une administration à long terme. Cela reste cependant un symptôme fréquent d'apparition aigue et parfois associé à une hépatotoxicité.

e. Chez le porc

Chez cette espèce, la toxicité du paracétamol se caractérise essentiellement par une insuffisance hépatique aigue, tout comme chez l'Homme. Pour le porc, une intoxication au paracétamol responsable d'une insuffisance hépatique aigue est définie pour une concentration plasmatique comprises entre 300 et 450 mg/L (Thiel *et al.*, 2011) et se caractérise par des signes cliniques classiquement retrouvés pour cette pathologie : tachycardie, hypotension, coagulopathie, insuffisance rénale et altération de la biochimie hépatique (Newsome *et al.*, 2010).

Au niveau biochimique, on observe une acidémie avec hyperlactatémie, une augmentation des ASAT, une augmentation du temps de prothrombine, une coagulopathie avec diminution du taux de facteur V et VII, une hypoalbuminémie sévère, des signes d'insuffisance rénale aigue avec une forte augmentation de la créatinine associée à un phénomène d'oligoanurie (Newsome *et al.*, 2010 ; Thiel *et al.*, 2011). Une hyperammoniémie a également été observé pour le stade d'insuffisance grave (Thiel *et al.*, 2011). Aucune hyperbilirubinémie n'a été constaté mais la durée courte de l'expérience pourrait être un facteur responsable de cette donnée (Newsome *et al.*, 2010). Au niveau hématologique, une étude de Miller *et al.* ont observé une chute du pourcentage d'hématocrite sur 60% de leurs animaux testés (Miller *et al.*, 1976). Cependant, les causes du développement de cette anémie n'étaient pas déterminées. Dans l'étude de Newsome *et al.*, les taux d'hémoglobine et d'hématocrite n'étaient pas significativement différents entre le groupe contrôle et le groupe testé (Newsome *et al.*, 2010).

A l'autopsie, une quantité d'ascite importante, un foie d'une couleur bleuté et des reins hypertrophiés présentant des infarcti hémorragiques sont observés (Thiel *et al.*, 2011). A l'examen histopathologique, on observe une nécrose centro-lobulaire hépatique ainsi que de graves lésions vacuolaires dans les tubules corticaux rénaux caractéristique du développement d'une nécrose tubulaire aigue (Newsome *et al.*, 2010).

Concernant l'hémato-toxicité associée à l'administration de paracétamol chez le porc, les avis divergent.

L'étude de Thiel *et al.* publiée en 2010 s'intéressant au cochon comme modèle de développement d'insuffisance hépatique aigue ne retrouve pas d'augmentation du taux de méthémoglobine, puisque la formation de méthémoglobine n'a pas excédé 6% au cours de l'essai clinique. De même, aucune corrélation entre les valeurs maximales de méthémoglobine retrouvées et les pics de concentration plasmatiques en paracétamol n'est mise en évidence (Thiel *et al.*, 2011). A l'inverse, l'étude de

Newsome *et al.*, datant de 2010, montrent qu'une concentration plasmatique de paracétamol supérieure à 250 mg/L augmente le taux sérique de méthémoglobine, bien que ce phénomène soit résolu après arrêt de la perfusion de paracétamol (Newsome *et al.*, 2010).

Cependant, d'anciennes études s'intéressant à la formation de méthémoglobine après intoxication au paracétamol chez le porc trouvent des résultats différents. Henne-Bruns *et al.*, 1988, et Miller *et al.*, 1976, expliquent en conclusion de leur recherche que l'intoxication au paracétamol chez le porc ne constitue pas un modèle d'étude satisfaisant pour l'insuffisance hépatique aigue chez l'Homme, de part la forte méthémoglobinémie et l'hypoxie mortelle qui en résulte contrairement à l'Homme. Dans l'étude de Henne-Bruns *et al.* de 1988, si aucune méthémoglobinémie par rapport au groupe contrôle n'est observée pour une administration de 750 mg/kg de paracétamol, en revanche, une importante augmentation de la méthémoglobine est constatée pour une administration de 1250 mg/kg (1.5% vs 28.6% à h4) (Henne-Bruns *et al.*, 1988 ; Miller *et al.*, 1976). La dose toxique du paracétamol chez le cochon n'est pas précisément définie, en revanche, l'hépatotoxicité et la survenue d'une insuffisance hépatique aigue sont présentes pour des doses bien inférieures à 700 mg/kg (Newsome *et al.*, 2010 ; Thiel *et al.*, 2011). De plus, les niveaux de méthémoglobine retrouvés en cas d'intoxication restent deux fois moins importants que pour le chien et le chat à dose toxique.

Pour rappel, à dosage faible de paracétamol chez le chien et le chat (100 mg/kg et 20 mg/kg respectivement), il n'y a eu aucune élévation de la méthémoglobine. En revanche, à dose moyenne chez le chien (200 mg/kg), la concentration de méthémoglobine passe de 6.1% à h0 à 18.8% à h4, et de 4.7% à h0 à 51.9% à h8 à dose forte (500 mg/kg). A dose moyenne chez le chat (60 mg/kg), la concentration de méthémoglobine passe de 1.2% à h0 à 21.7% à h4, et de 1.6% à h0 à 45.5% à h12 à dose forte (120 mg/kg) (Savides *et al.*, 1984). Ainsi, le porc semble bien moins sensible à la formation de méthémoglobine que le chien et le chat pour des toxicités équivalentes.

L'ensemble de ces données est plutôt en faveur chez le porc d'une toxicité proche de celle retrouvée chez l'Homme, avec un important risque hépatique associé à une nécrose centro-lobulaire et une insuffisance rénale. La formation de méthémoglobine reste plus marquée chez le porc que chez l'Homme (Newsome *et al.*, 2010), mais ne se développe que pour des doses extrêmement toxiques voire léthales, contrairement au chien et au chat.

f. Chez le rongeur

On note une absence de toxicité hépatique chez le rat jusqu'à administration de 400 mg/kg par voie orale ou intra-veineuse (Siegers *et al.*, 1978). Des lésions hépatiques n'apparaissent qu'à des concentrations supérieures à 1.200 mg/kg, ce qui montre une très forte résistance du rat ainsi qu'une très faible métabolisation en acide mercapturique (environ 3%) (Jollow *et al.*, 1974).

Chez la souris, on a une absence de toxicité hépatique jusqu'à administration de 200 mg/kg par voie orale (Siegers *et al.*, 1978). Chez la souris et le hamster, une nécrose hépatique n'est visualisée qu'à partir de doses supérieures à 250-400 mg/kg (Jollow *et al.*, 1974).

Troisième partie : Traitements et prise en charge d'une intoxication chez les carnivores domestiques

L'objectif du traitement est de réduire l'absorption du paracétamol, de favoriser son élimination, de limiter la formation de métabolites toxiques et notamment du NAPQI, de restaurer une quantité de GSH permettant l'élimination de NAPQI, de permettre la conversion de méthémoglobine en hémoglobine et d'apporter un traitement de soutien pour lutter contre les dommages hépatiques, rénaux ou sanguins potentiels (figure 12) (Drobatz *et al.*, 2018 ; Richardson, 2000).

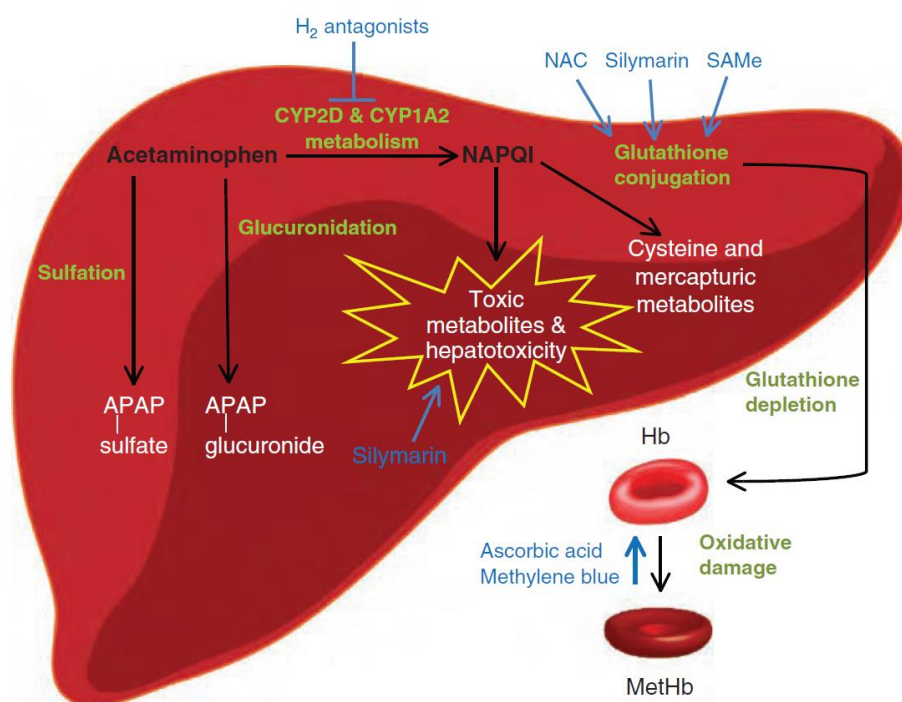


Figure 12 : Voie d'action des molécules utilisées comme traitement dans les intoxications au paracétamol

(Drobatz *et al.*, 2018)

Pour lutter contre l'accumulation toxique de NAPQI, un des piliers majeurs du traitement repose sur la reconstitution d'un stock de GSH suffisant pour permettre l'excrétion des métabolites toxiques sous forme de résidus cystéine ou mercapturique par voie urinaire. L'administration directe de GSH n'est pas possible car il n'est pas facilement disponible pour les sites intracellulaires et n'est de plus pas commercialisé à l'heure actuelle. Le but est donc de permettre la promotion de GSH *via* la synthèse hépatique en apportant des précurseurs cystéine. Il est important de noter que l'apport direct de cystéine reste peu intéressant du fait de sa détérioration plasmatique rapide. De nombreux

précurseurs ont disponibles : chlorhydrate de cystéamine, L-méthionine, N-acétylcystéine, S-adénosyl-méthionine, cystéine. Ils présentent des niveaux d'efficacité variables ainsi que des effets secondaires plus ou moins délétères qui peuvent parfois rendre leurs utilisations difficiles (Wallace *et al.*, 2002).

1. Traitement par décontamination digestive

Chez le chien et le chat, l'induction de vomissements peut être indiquée en cas d'ingestion récente (entre 1 et 3 heures) et si aucune contre-indication n'existe (convulsions, troubles neurologiques, risque important de pneumonie par fausse déglutition, ingestion de produits corrosifs ou caustiques...). En cas de contre-indication, un lavage gastrique peut participer à la détoxification.

Du charbon actif peut être administré à la dose de 1 à 3 ml/kg par voie orale pour améliorer le processus de détoxification dans le tractus digestif. Du fait du cycle entéro-hépatique du paracétamol, l'administration de charbon actif doit être répétée toutes les 4 à 8 heures pendant 2 à 3 jours à la moitié de la dose initiale. Un délai de 2 à 3 heures est nécessaire entre l'administration de NAC et celle de charbon actif car ce dernier a la capacité d'absorber le NAC comme le paracétamol (Drobatz *et al.*, 2018 ; Richardson, 2000).

En médecine humaine, on considère que le vomissement provoqué ainsi que le lavage gastrique n'est pas indiqué car peu utile. De plus, la décontamination digestive par administration de charbon actif est théoriquement indiquée dans l'heure à raison de 50 grammes en une prise et peut éventuellement être administré dans les deux heures suivant une ingestion considérée comme toxique (c'est-à-dire supérieur à 10 grammes pour l'adulte) en l'absence de contre-indication. De manière générale, l'efficacité du NAC est telle qu'elle garantit une prévention optimale de l'hépatotoxicité ainsi que la survie du patient. On notera tout de même que pour des intoxications massives (c'est-à-dire supérieur à 40 grammes pour l'adulte) observées dans les 8 heures suivants l'ingestion qu'un traitement combinant charbon actif associée à une augmentation des doses de NAC à raison de 200 mg/kg permet une réduction du risque de survenue d'une hépatotoxicité ultérieure (Mégarbane, 2017).

2. Traitement de soutien

Un traitement de soutien est préconisé avec hospitalisation et mise sous perfusion afin de corriger la déshydratation ainsi que les éventuels désordres électrolytiques. En cas d'anémie trop importante, il peut être nécessaire de réaliser une transfusion de culot globulaire. De même, selon les signes cliniques, une supplémentation en oxygène est très fréquemment requise (Drobatz *et al.*, 2018 ; Richardson, 2000).

3. Le N-acétylcystéine

a. Découverte et effet sur l'organisme

Le N-acétylcystéine (ou NAC) est un précurseur du glutathion intracellulaire (GSH). Il s'agit de l'antidote spécifique utilisé contre l'intoxication au paracétamol chez les mammifères à l'heure

actuelle et son efficacité a été prouvée chez de nombreuses espèces telles que l'Homme, le chien, le chat ou encore les rongeurs (Fadel *et al.*, 2021).

De nombreuses recherches ont été menées sur différentes espèces afin de comprendre son mécanisme d'action et de savoir s'il s'agissait d'un antidote efficace contre les intoxications au paracétamol. La cystéamine était utilisée à ce moment-là et présentait certes un effet hépato protecteur important permettant de lutter contre une intoxication mais également de nombreux effets secondaires : diarrhées, nausées, vomissements, malaises, somnolence (Prescott *et al.*, 1976).

Ainsi, Piperno *et al.* en 1978 ont démontré l'efficacité de cette molécule sur les souris. Chez cette espèce, l'intoxication se caractérise par une anémie, une leucopénie, une thrombopénie ou encore des lésions hépatiques avec le développement d'une nécrose centro-lobulaire. Cette étude a montré que les souris présentaient une bonne tolérance à la molécule et qu'une administration précoce de NAC à raison d'une heure après l'intoxication permettait d'assurer un effet hépato-protecteur dose dépendante. Lors d'une administration plus tardive, 4 heures après intoxication, l'empoisonnement n'était pas létal mais l'effet hépato protecteur était moindre (Piperno et Berssenbruegge, 1976). Piperno *et al.* ont conclu en expliquant que le NAC semblait moins toxique que la cystéamine et était plus efficace pour protéger le foie. En effet, l'hydrolyse endogène du NAC en cystéine par l'organisme des souris participe à l'effet protecteur de la molécule. L'effet protecteur du NAC chez la souris est également soutenu par plusieurs auteurs (Galinsky et Levy, 1979).

En 1977, Prescott *et al.* montrent l'efficacité du NAC par rapport à la cystéamine utilisée à ce moment-là chez l'homme, en traitant 15 personnes victimes d'empoisonnement par le paracétamol. Le NAC présente un effet hépato protecteur important chez la quasi-totalité des patients traités dans les 10 heures après ingestion. Des lésions hépatiques sévères sont cependant mises en évidence lorsque l'administration du NAC est réalisée plus de 10 heures après l'intoxication (chez 3 des 15 patients). Le NAC semble bien mieux toléré par les patients que la cystéamine (diminution des signes digestifs notamment) et ne présente pas d'effets délétères sur le système cardiovasculaire et nerveux central. Le NAC s'impose alors comme un antidote de choix (Prescott *et al.*, 1977).

Omer *et al.* montrent également l'efficacité du NAC chez le chat puis chez le chien (St Omer et Mohammad, 1984 ; St Omer et McKnight, 1980). Le NAC, en agissant sur l'action pharmacocinétique du paracétamol, fait chuter la concentration plasmatique du paracétamol et permet une réduction du temps de demi-vie de 40% ainsi qu'une augmentation de la clairance par voie urinaire de 60% chez le chien, le chat mais aussi le rat (Fadel *et al.*, 2021 ; St Omer et Mohammad, 1984). Chez le chat, le NAC permet de diminuer la formation de corps de Heinz et de méthémoglobine et permet ainsi de prévenir l'effet hémato-toxique observé habituellement. Enfin, le NAC permet, à l'instar de l'Homme et des rongeurs, de limiter les lésions hépatiques grâce à son effet hépato-protecteur en restaurant le niveau de glutathion intracellulaire (Drobatz *et al.*, 2018 ; Richardson, 2000).

b. Posologie d'utilisation

a. Chez l'Homme

Cette molécule est efficace dans 100% des cas si elle est administrée dans les 8 heures suivant l'intoxication, avec une efficacité similaire que ce soit *via* une administration par voie orale ou par voie intra-veineuse (Ershad *et al.*, 2023). Il existe deux protocoles différents d'administration du NAC

en médecine humaine. Le premier protocole est intra-veineux et se réalise en 21 heures. On administre trois doses à des posologies différentes : une première dose de 150 mg/kg sur une heure puis une deuxième dose de 50 mg/kg sur 4 heures et enfin une troisième dose de 100 mg/kg sur 16 heures. Ce protocole pourra être poursuivi pendant 16 heures supplémentaires en cas de paracétamolémie résiduelle ou d'hépatotoxicité persistante à la fin de la troisième dose (Ershad *et al.*, 2023 ; Ramlawi *et al.*, 2013).

Le deuxième protocole existant se réalise par voie orale sur 72 heures. On administre une dose de charge à raison de 140 mg/kg puis une dose de 70mg/kg toutes les 4 heures à 17 reprises (Ershad *et al.*, 2023 ; Galinsky et Levy, 1979 ; Ramlawi *et al.*, 2013 ; St Omer et Mohammad, 1984). La forme orale présente l'inconvénient d'être émétisante. Ainsi, entre 23 et 33% des patients présentent des nausées et vomissements après la prise. Si ces vomissements surviennent moins de 60 minutes après la prise, il faudra ré-administrer la dose ou envisager un passage par la voie intra-veineuse. L'administration d'un anti-émétique peut-être recommandé avant administration de l'antidote (Ershad *et al.*, 2023 ; Ramlawi *et al.*, 2013).

Il existe un risque de réaction anaphylactique lors d'une administration par voie intra-veineuse, aussi il est recommandé d'interrompre temporairement la perfusion de NAC lorsque cela se produit ou de changer la voie d'administration en privilégiant la voie orale (Ramlawi *et al.*, 2013). La voie intra-veineuse sera privilégiée en cas d'insuffisance hépatique et chez les patients présentant une intolérance à l'administration orale (troubles digestifs avec vomissements notamment) (Ershad *et al.*, 2023).

A cause des effets indésirables éventuels, la prescription de NAC dans le cadre d'une intoxication au paracétamol est très encadrée en médecine humaine et passe notamment par l'utilisation du nomogramme de Rumack-Matthew. Il s'agit d'un outil utilisé depuis plusieurs décennies permettant d'évaluer le risque d'hépatotoxicité en se basant sur la paracétamolémie afin de savoir s'il est nécessaire de prescrire du NAC. Cet outil peut être utilisé sous trois conditions : l'intoxication a lieu après ingestion unique, connaître l'heure d'ingestion, connaître la valeur de la paracétamolémie mesurée au-delà de 4 heures. Selon les recommandations françaises actuelles, le traitement par NAC est indiqué pour une ingestion unique de plus de 125 mg/kg confirmée par dosage de la paracétamolémie avec confirmation par lecture du nomogramme (figure 13). Dans cet exemple précis, on se placerait à 150 mg/L (=990 μ mol/L) en axe des ordonnées et à h4 en axe des abscisses, ce qui nous placerait à un seuil d'hépatotoxicité possible, justifiant un traitement par NAC. Le NAC ne peut pas être prescrit si la paracétamolémie est en dessous du seuil d'hépatotoxicité défini par le nomogramme et si l'ingestion a eu lieu il y a plus de huit heures (et avec des valeurs d'ALAT dans des valeurs usuelles). Si une des trois conditions d'utilisation du nomogramme n'est pas respecté, l'administration de NAC est préconisée, car le risque d'hépatotoxicité est bien plus important que le risque d'effets secondaires après administration de NAC (Mégarbane, 2017).

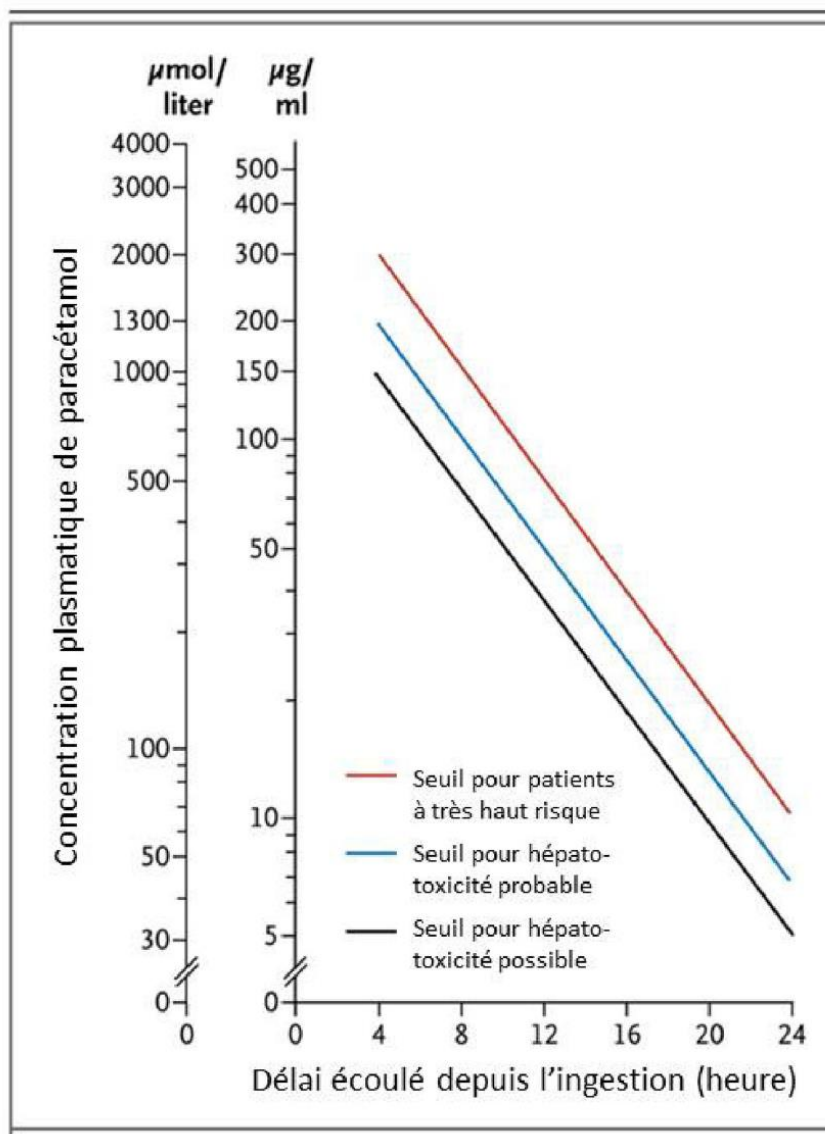


Figure 13 : Nomogramme utilisé en France pour les indications du traitement par N-acétylcystéine à la suite d'une ingestion de paracétamol à dose toxique

(Mégarbane, 2017)

b. Chez le chien et le chat

Chez le chien et le chat, la voie orale est privilégiée avec l'administration d'une solution de NAC à 5% à raison d'une dose de charge de 140 mg/kg puis une dose de 70 mg/kg toutes les 4 heures à 3 voire 5 reprises (Drobatz *et al.*, 2018 ; Richardson, 2000). Dans la littérature, on peut également trouver des posologies légèrement différentes, avec une administration orale de NAC à raison de 140 mg/kg toutes les 4 heures à trois reprises (Fadel *et al.*, 2021 ; St Omer et Mohammad, 1984 ; St Omer et McKnight, 1980).

Pour les animaux gravement atteints, une dose de charge initiale de 280 mg/kg par voie orale ou par voie intra-veineuse peut être utilisée. L'utilisation intra-veineuse de NAC n'est normalement pas autorisée, mais peut être administré très lentement sur 15 à 20 minutes en cas de pronostic vital

engagé. Des chocs anaphylactiques ont été rapportés lors d'administration par voie intra-veineuse mais peuvent être contrés par l'administration d'antihistaminiques (Drobatz *et al.*, 2018 ; Richardson, 2000).

c. Mécanisme d'action

Chez l'Homme, comme évoqué précédemment, en cas d'intoxication, les voies de glucuro-conjugaison et de sulfo-conjugaison sont saturées et la voie du cytochrome P-450 prend plus d'importance, induisant une surproduction de NAPQI toxiques qui épuise les réserves de glutathion, conduisant à leur accumulation et donc à des lésions tissulaires en se liant aux macromolécules cellulaires hépatiques.

L'administration de NAC permet de reconstituer les réserves de glutathion intracellulaire (GSH) en apportant de la cystéine, précurseur essentiel de la production de GSH. Le NAC se lie également au paracétamol afin de l'inactiver et élimine les radicaux libres. Enfin, il peut de manière minoritaire augmenter la voie de sulfo-conjugaison non toxique du paracétamol. De plus, il augmente l'apport d'oxygène aux tissus, la production d'ATP par les mitochondries et modifie le tonus microvasculaire afin d'augmenter le flux sanguin et l'apport d'oxygène au foie et à d'autres organes vitaux (Ershad *et al.*, 2023).

Le mécanisme précis d'action du NAC chez les animaux n'est que peu documenté, mais il semblerait que le mécanisme d'action soit le même chez l'Homme, le chien et le chat (Drobatz *et al.*, 2018 ; Richardson, 2000). On note que chez le chat, le NAC permet de restaurer les réserves endogènes de GSH qui seront éliminées par voie urinaire sous forme d'acide mercapturique (Aronson et Drobatz, 1996). Des publications anciennes ont montré une augmentation de la voie par sulfo-conjugaison *via* augmentation de la synthèse de sulfate inorganique pouvant se lier au paracétamol après administration par voie orale chez le rat (Galinsky et Levy, 1979 ; St Omer et Mohammad, 1984). Une autre étude de 1982 mettait au contraire en évidence une excrétion urinaire accrue d'acide mercapturique après administration de NAC sans augmentation de la voie par sulfo-conjugaison chez la souris (St Omer et Mohammad, 1984). Le mécanisme d'action du NAC présente de probables variabilités interspécifiques à l'origine des différences de résultats retrouvés, mais s'impose malgré tout comme le gold standard des traitements à administrer en cas d'intoxication au paracétamol à l'heure actuelle.

Malgré l'efficacité reconnue du NAC dans le traitement des intoxications au paracétamol, sa faible disponibilité d'achat ainsi que son utilisation limitée en pratique vétérinaire courante en font une molécule peu présentée dans les cabinets vétérinaires. C'est pourquoi de nombreuses autres molécules sont également à l'étude.

4. Les antagonistes des récepteurs histaminiques

La cimétidine, un antagoniste des récepteurs histaminiques (H₂) est un inhibiteur d'enzymes cytochrome oxydase permettant de diminuer la production de NAPQI en bloquant le cytochrome P-450. Le but est de réduire le risque de nécrose hépatique centro-lobulaire en interférant avec la métabolisation du paracétamol (Drobatz *et al.*, 2018 ; Fadel *et al.*, 2021 ; Prescott *et al.*, 1977 ; Richardson, 2000). En médecine humaine, son utilisation a progressivement été remplacé par l'utilisation du NAC, présentant une meilleure efficacité ainsi que moins d'effets secondaires (Prescott *et al.*, 1977).

Chez le chien et le chat, l'administration de cimétidine peut se faire par voie orale, intra-veineuse ou intra-musculaire à raison de 5 à 10 mg/kg toutes les 6 à 8 heures (Drobatz *et al.*, 2018 ; Richardson, 2000). En médecine vétérinaire, son effet hépato-protecteur semble aujourd'hui également remis en question.

La ranitidine, un autre antagoniste des récepteurs histaminiques (H2) habituellement utilisée comme antiulcéreux dans le traitement des troubles gastro-intestinaux grâce à son action inhibitrice sur la production d'acide gastrique a montré un effet hépato-protecteur significatif avec une corrélation positive entre son administration et le taux de survie chez le chien. Dans une étude de Panella *et al.*, l'administration de ranitidine a également permis une réduction significative des transaminases ainsi que des lésions de nécrose hépatique visible à l'histologie sur le chien (Panella *et al.*, 1990).

5. Le S-Adénosyl-L-Méthionine (SAME)

Le S-adénosyl-L-méthionine (SAME) est une molécule endogène produite à partir de méthionine et d'ATP *via* une S-adénosyl-L-méthionine synthase (Stramentinoli, 1987 ; Wallace *et al.*, 2002). Ce composé présente une importance majeure puisqu'il intervient dans diverses voies métaboliques parmi lesquelles on peut citer la transméthylation et la transsulfuration (figure 14).

La voie de la transméthylation se caractérise par le transfert d'un groupement méthyl appartenant au SAME à divers substrats tels que des acides nucléiques, des protéines ou encore des lipides (Stramentinoli, 1987). Par ce transfert, cette voie permet entre autres de générer des phospholipides essentiels à la fonction et à la fluidité membranaire. Ainsi, l'administration de SAME permet d'avoir un effet bénéfique au niveau hépatocellulaire ainsi que sur les membranes érythrocytaires et de prévenir le risque hépatique et hématologique observé lors d'intoxication au paracétamol (Drobatz *et al.*, 2018 ; Wallace *et al.*, 2002).

La voie de la transsulfuration se caractérise par le transfert d'un groupement méthyl appartenant au SAME qui constitue le point de départ des composés soufrés endogènes. Après le transfert du groupement méthyl à différents accepteurs (cf transméthylation), le SAME est converti en S-adénosyl-homocystéine, qui est lui-même rapidement hydrolysé en adénosine et en homocystéine. Ce dernier composé est alors converti en cystéine, précurseur essentiel à la synthèse de GSH, comme évoqué précédemment (Stramentinoli, 1987). En effet, de nombreux travaux expérimentaux *in vivo* sur des modèles animaux et *in vitro* sur des hépatocytes humains ont montré que le SAME pouvait atténuer les lésions hépatiques induites par des hépatotoxines et par le paracétamol, et que l'administration de SAME permettait d'augmenter les réserves endogènes de GSH hépatocytaires (Wallace *et al.*, 2002).

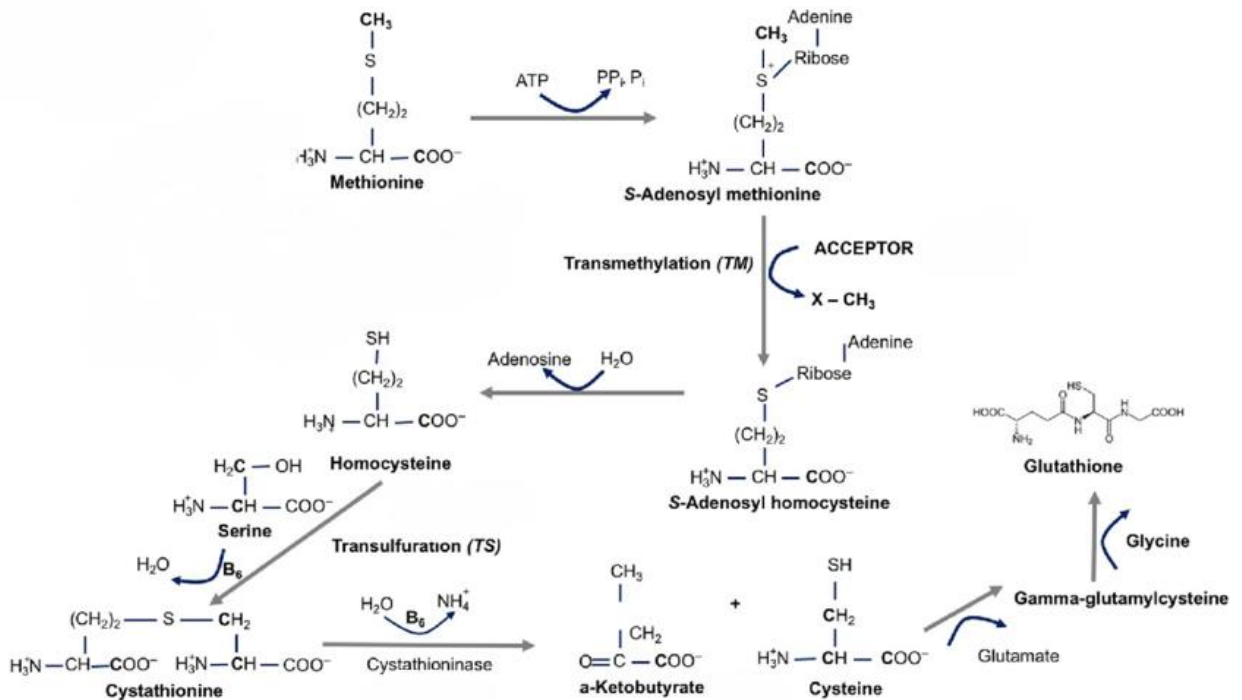


Figure 14 : Les voies métaboliques du SAME : mécanisme de la transméthylation et de la transsulfuration

(Schutt *et al.*, 2019)

Une étude comparant des chats traités pour une intoxication au paracétamol (90 mg/kg) à l'aide de SAME versus un groupe n'ayant reçu aucun traitement ne montre pas de différence significative concernant la formation de corps de Heinz visibles au frottis sanguin, mais a cependant montré une vitesse d'élimination plus importante. Dans cette étude, on note également que le pourcentage d'hématocrite pour les chats ayant reçu du paracétamol seul à diminuer de 20% en 14 jours, tandis que celui des chats ayant reçu du SAME en plus du paracétamol présentaient une diminution plus faible d'environ 5%, les valeurs obtenues à chaque mesure dans le temps n'étant cependant pas significatives. Le SAME apparaît comme ayant un effet hémato-protecteur en empêchant la chute de l'hématocrite et ce malgré une absence de valeurs significatives. Ce phénomène est également visible de manière non significative lors d'administration de NAC (Webb *et al.*, 2003).

Dans cette étude, il n'y avait pas de différence de formation de méthémoglobine entre les deux groupes, ce qui suggère que le SAME n'a aucun effet sur le degré de méthémoglobinisation après intoxication chez le chat (Drobatz *et al.*, 2018 ; Webb *et al.*, 2003). Ce phénomène est également retrouvé dans le traitement par administration de NAC, où une forte augmentation de la méthémoglobinisation a été observé 4 heures après intoxication par le paracétamol (St Omer et McKnight, 1980 ; Webb *et al.*, 2003).

Chez le chien, un cas clinique décrit une administration orale de SAME à la dose de 40 mg/kg à une reprise puis à la dose de 20 mg/kg une fois par jour pendant une semaine chez un berger shetland femelle de 8 mois après une intoxication grave au paracétamol (500 mg/kg) qui a permis au chien de survivre. Cette étude conclue que le SAME pourrait être considéré comme un antidote efficace si l'administration par voie orale ne présente pas de contre-indication et après examen approfondi de

la fonction hépatique. En effet, le développement d'une insuffisance hépatique peut limiter l'efficacité du SAME (Wallace *et al.*, 2002).

6. L'acide ascorbique

L'acide ascorbique (vitamine C) participe au traitement de la méthémoglobinémie en permettant de constituer un système de réserve pour la réduction non enzymatique de la méthémoglobine en hémoglobine lorsque le système NADH méthémoglobine réductase est saturé (Aronson et Drobatz, 1996). Cependant, son efficacité reste questionnée sur les méthémoglobinisations causées par intoxication au paracétamol. Chez le chien et le chat, l'administration peut se faire par voie orale ou par voie intra-veineuse à raison de 10 à 30 mg/kg toutes les 6 à 12 heures (Drobatz *et al.*, 2018 ; Richardson, 2000).

D'autres composés à base d'acide ascorbique montrent des résultats prometteurs. A titre d'exemple, on peut citer le salymarin CF. Ce composé est un sérum contenant de la vitamine C (15%), de l'acide férulique ainsi que des extraits de silybum marianum, également appelé Chardon-Marie, une plante connue en phytothérapie pour ses propriétés hépato-protectrices. Le salymarin est utilisé dans le traitement de pathologies hépatiques pour sa valence antioxydante et sa capacité à stabiliser la membrane cellulaire (Drobatz *et al.*, 2018).

Du fait de ses propriétés antioxydantes, il s'agit d'un composé fréquemment étudié lors d'essais expérimentaux à des doses fixées à 100 mg/kg (Bektur *et al.*, 2016). Ainsi, chez le chat, une étude a montré que l'administration de 30 mg/kg de salymarin après intoxication au paracétamol à raison de 150 mg/kg par voie orale permettait d'avoir un effet hépato-protecteur et de lutter contre le stress oxydatif au même titre que le NAC (administré par voie orale à raison de 100 mg/kg) (Avizeh *et al.*, 2010).

Chez la souris, l'administration préventive de salymarin à raison de 100 mg/kg par voie orale une fois par jour pendant trois jours avant administration de paracétamol par voie orale (300 mg/kg), a permis un effet hépato-protecteur significatif avec réduction des lésions hépatiques observées ainsi qu'un effet antioxydant avec réduction de la synthèse de radicaux libres (superoxyde et peroxy-nitrite) (Papackova *et al.*, 2018).

Une étude sur le rat a mis en évidence l'effet hépato-protecteur de la salymarin mais également en effet néphroprotecteur (diminution des lésions rénales et influence sur les paramètres rénaux) (Bektur *et al.*, 2016).

Les données littéraires disponibles à l'heure actuelle semblent montrer que l'effet hépato-protecteur observé serait associé à une inversion de l'augmentation des enzymes hépatiques observée lors d'une intoxication au paracétamol et pourrait être expliqué par une stabilisation des membranes cellulaires ainsi qu'une action directe sur les noyaux cellulaires participant à la réparation des hépatocytes et donc à la restauration de la fonction hépatique (Bektur *et al.*, 2016).

7. Le bleu de méthylène

En médecine humaine, le bleu de méthylène est un traitement classiquement utilisé en toxicologie dans le traitement de la méthémoglobinémie induite par empoisonnement et utilisé à une dose de 1

à 2 mg/kg par voie intra-veineuse (Clifton et Leikin, 2003 ; Jaeschke *et al.*, 2020). En effet, il participe à la réduction érythrocytaire de la méthémoglobine en présence de NADPH : le bleu de méthylène est réduit en bleu de leucométhylène par la méthémoglobine réductase de l'érythrocyte, réduisant ainsi la méthémoglobine en oxyhémoglobine (Clifton et Leikin, 2003). Il agirait ainsi sur le stress oxydatif mitochondrial par des mécanismes moléculaires multiples décrit chez le rongeur et aurait un effet sur l'hépatotoxicité (Jaeschke *et al.*, 2020). Son usage reste cependant controversé notamment chez le chat, pour qui l'augmentation de la méthémoglobinémie reste le symptôme principal de l'intoxication, car le bleu de méthylène peut avoir des effets hémolytiques importants liés à la dose administrée (Clifton et Leikin, 2003 ; Drobatz *et al.*, 2018). L'étude de Aronson et Drobatz étudiant la toxicité du paracétamol chez le chat conclue que le bleu de méthyle est contre-indiqué car il potentialise l'anémie hémolytique chez le chat (Aronson et Drobatz, 1996). Une autre étude en revanche a montré que l'administration de bleu de méthylène n'induisait pas d'anémie hémolytique (Drobatz *et al.*, 2018 ; Rumbelha et Oehme, 1992).

8. Réglementation sur la prescription et comparaison entre deux modèles : le Royaume-Uni et la France

Le paracétamol est très largement utilisé en France et dans le monde en médecine humaine. En médecine vétérinaire cependant, il semblerait que son utilisation en France soit encore à l'heure actuelle très minoritaire par rapport à d'autres pays et notamment le Royaume-Uni. Peu de données existent sur son utilisation dans le milieu animal en cabinet vétérinaire, cependant, de nombreuses études se sont intéressées aux différences de réglementations, de délivrance et de consommation entre les deux pays ainsi que leur conséquence en médecine humaine.

a. En médecine humaine

En France, le paracétamol est un médicament disponible sans ordonnance et classé comme médicament soumis à prescription médicale facultative ou PMF (c'est-à-dire délivrable en pharmacie sans nécessité d'ordonnance). Cependant, depuis le décret du 15 janvier 2020, suite à une décision de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'ensemble des médicaments contenant du paracétamol sont placés derrière le comptoir de la pharmacie et non plus en libre-service. Cette mesure permet un meilleur contrôle en faveur du bon usage des médicaments, permettant au pharmacien de conseiller au mieux les patients et ainsi d'éviter les surdosages (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017). En effet, de nombreuses spécialités contiennent du paracétamol en association avec d'autres molécules, pouvant amener les patients à des surdosages en raison de la non-identification du paracétamol dans le médicament, certains sont soumis à prescription médicale facultative (PMF) : (Efferalgan[®], Humexlib[®], DolirhumePro[®], Actifed[®] rhume jour et nuit, Fervex[®] état grippal, ...), d'autres sont soumis à prescription médicale obligatoire (PMO) (Protalgine[®], Dafalgan[®] codéiné, Lamaline[®] ...).

En Angleterre en revanche, il s'agit d'un médicament pouvant être vendus en dehors des pharmacies, il est qualifié de « General Sales List medication » ou GSL mais est néanmoins soumis à des exigences en termes de nombre d'unités délivrées (Mund *et al.*, 2015).

Dans ce contexte, de nombreuses études comparatives ont été réalisées. En 1997, Gunnell *et al.* s'intéressent à l'utilisation du paracétamol au Royaume-Uni, au Pays de Galle et en France dans la population humaine entre 1974 et 1990 afin de déterminer si des restrictions d'achat exerçaient une

influence positive sur le taux d'intoxication et de suicide. A cette époque, le paracétamol était disponible en libre-service au Royaume-Uni et au Pays de Galles en quantité illimitée en pharmacie et jusqu'à 12 grammes dans les supermarchés. En revanche en France, le paracétamol ne pouvait être acheté qu'en pharmacie et dans un emballage n'excédant pas 8 grammes. En comparant les données des deux pays, l'étude révèle que les surdoses létales au paracétamol sont quatre fois plus élevées en Angleterre et au Pays de Galles qu'en France, laissant penser que la plus grande disponibilité d'achat du paracétamol dans les deux pays anglophones exercerait une influence néfaste sur la population et favoriserait les suicides médicamenteux, les surdosages volontaires ou involontaires ainsi que les insuffisances hépatiques aiguës (Gunnell *et al.*, 1997).

En septembre 1998, la *UK Medicines Control Agency* restreint la vente de paracétamol en vente libre au Royaume-Uni. Les pharmacies peuvent vendre des emballages contenant 32 comprimés de 500 mg par boîte (soit 16 g) au maximum, et jusqu'à 100 comprimés peuvent être vendus à la discrétion du pharmacien. Dans les points de vente autres que les pharmacies, les paquets peuvent contenir jusqu'à 16 comprimés (soit 8 g) au maximum. Depuis ces mesures restrictives, plusieurs études rétrospectives ont été réalisées et semblent se contredirent (Sheen *et al.*, 2002).

L'étude de Hawton *et al.* de 2001 note une baisse d'achat du médicament l'année suivant l'instauration de la nouvelle réglementation au Royaume-Uni. Selon cette étude, la réglementation a eu un effet très bénéfique en permettant une diminution du nombre de morts dû à une intoxication au paracétamol de 21%, une diminution du nombre de transplantation de foie suite à un empoisonnement par le paracétamol de 66% ainsi qu'une diminution du nombre d'intoxication non fatale au paracétamol de 11% (Hawton *et al.*, 2001).

A l'inverse, l'étude de Robinson *et al.*, datant de 2000, note certes une diminution de la quantité ingérée par prise unique depuis la nouvelle réglementation, mais ne note pas de diminution de l'incidence de survenue d'une insuffisance hépatique liée à une intoxication au paracétamol. Cette dernière étude met en évidence de nombreux facteurs pouvant biaiser les résultats, et notamment le changement de pratique des médecins ou la meilleure connaissance du consommateur sur la posologie thérapeutique (Robinson *et al.*, 2000). Enfin, d'autres études s'intéressant à la concentration sérique du paracétamol lors d'intoxication avant et après législation ne note pas de différence significative de concentration avant et après la nouvelle réglementation (Sheen *et al.*, 2002).

Ainsi, les différences de réglementations et leurs conséquences potentielles entre les deux pays en médecine humaine pourraient expliquer en partie pourquoi cette molécule est plus prescrite au Royaume-Unis qu'en France en médecine vétérinaire. A noter qu'une étude de Hawton *et al.* plus récente de 2013 s'intéressant aux effets de la législation sur le long terme montrent une réduction de 43% du nombre de décès par intoxication au paracétamol depuis le changement de législation mais ne montre aucune réduction du nombre de transplantation hépatique après intoxication (Hawton *et al.*, 2013).

b. En médecine vétérinaire

Une étude a très récemment été publiée en mars 2023 et s'intéresse à l'utilisation du paracétamol en pratique vétérinaire courante chez un panel de 450 vétérinaires issus à 98% de la pratique canine au Royaume-Uni (Bello et Dye, 2023).

Parmi les vétérinaires interrogés, 98% ont déjà eu recours à la prescription de paracétamol dans leur carrière. Parmi ceux ne l'ayant jamais utilisé, les raisons pour lesquelles ils l'avaient évité étaient

les suivantes : préférence pour d'autres médicaments analgésiques ayant des effets similaires, méconnaissance de son utilisation possible chez le chien, perception d'un risque élevé d'effets secondaires, manque de familiarité avec son utilisation, absence de produit homologué, absence de preuves scientifiques, rareté d'utilisation dans le pays d'exercice d'origine.

Parmi les vétérinaires ayant prescrit du paracétamol, 90% avaient utilisé une formulation orale contenant de la codéine (PARDALE NDV) et 94% avaient utilisé des préparations non autorisées contenant uniquement du paracétamol, les préparations orales ont été préférées aux préparations intra-veineuses. Pour la fréquence de prescription, 93% l'utilise tous les jours, 45% entre une et trois fois par semaine, 22% entre une et trois fois par mois, 32% tous les uns à trois mois et 2% tous les trois à 6 mois et 8% tous les plus de 6 mois.

La raison d'utilisation concerne majoritairement l'analgésie et l'effet anti-pyrétique supposé. La prescription pour son effet analgésique est majoritairement faite lorsqu'il y a une contre-indication à la prescription d'AINS (92%) ou alors pour l'effet analgésique multimodale (92%). La prescription est facilitée par le faible coût de la molécule ainsi que sa facilité d'accès par les propriétaires pouvant l'acheter en grande surface, surtout durant la période de confinement inhérent au COVID-19.

Environ 80% des vétérinaires interrogés n'ont pas observé d'effets secondaires à la suite de la prescription de paracétamol. Parmi ceux ayant observé des effets secondaires, les signes gastro-intestinaux et l'hépatotoxicité étaient les principaux (respectivement 14% et 6%). De manière très minoritaire (dans 1 à 3% des cas), un effet léthargique, de la dysphorie, du ptyalisme, de la constipation, de la tachypnée ainsi que de la polydipsie ont été rapportés. Ainsi, environ 62% des vétérinaires interrogés considèrent que le risque d'effet secondaire associé à la prescription de paracétamol reste faible et qu'ils seraient probablement bénins s'ils survenaient. 28% considèrent le risque comme faible mais susceptible d'être grave s'ils survenaient. Seul 1% considère que le risque d'effets secondaires est élevé.

De manière générale, on note une nette évolution de la prescription sur les 10 dernières années. En effet, 71% des vétérinaires interrogés sont plus enclins à prescrire du paracétamol maintenant et seul 1% y est moins enclin, 18% des vétérinaires n'ont pas changé leur fréquence de prescription sur les dix dernières années. Parmi l'ensemble des effets secondaires rapportés, les effets hépatotoxiques et gastro-intestinaux sont les plus présents, en accord avec la littérature actuelle. De même, la détresse respiratoire, la cyanose, la perte de poids, la léthargie, la dépression, l'hypothermie, l'œdème de la face, l'inconfort abdominal et le décès sont également rapportés en cas de surdosage chez le chien (fadel et al, 2021). En revanche, des effets secondaires tels que la sédation, la dysphorie, le ptyalisme, la constipation ou encore la polydipsie sont des effets qui ne sont pas rapportés dans la littérature et qu'il faudrait étudier à l'avenir. On notera que la codéine contenue dans le PARDALE NDV et fréquemment prescrite par les vétérinaires possède des effets secondaires parmi lesquels on retrouve : la dysphorie, la constipation ou encore la dysphorie.

L'ensemble des données décrites dans cette étude montre que l'utilisation du paracétamol au Royaume-Uni s'est démocratisée avec une prescription souvent réalisée dans le cadre d'une approche multimodale ou lorsque d'autres médicaments sont contre-indiqués. Les résultats retrouvés suggèrent un changement de perception du médicament. Les vétérinaires semblent confiants sur l'utilisation de la molécule ainsi qu'un réel intérêt dans la prise en charge de la douleur et pour son effet anti-pyrétique essentiellement.

Ainsi, cette pratique et l'ajout du paracétamol à l'arsenal thérapeutique des vétérinaires pourraient à l'avenir s'étendre à d'autres pays et notamment à la France, pour qui le paracétamol n'est presque jamais utilisé en pratique.

Conclusion

Les données recueillies dans le présent manuscrit montrent que le paracétamol pourrait à l'avenir s'imposer comme une molécule de choix en médecine vétérinaire pour son effet analgésique per et post-opératoire, son effet anti-pyrétique, son faible effet anti-inflammatoire et sa capacité à potentialiser les effets d'autres molécules notamment en anesthésie. Son effet sur les douleurs d'origine neuropathiques reste toujours à étudier, mais pourrait constituer à l'avenir une véritable alternative dans la gestion des neuropathies chroniques, notamment chez le chien. Cependant, certaines précautions d'utilisation sont nécessaires afin de garantir une administration raisonnée : contre-indication absolue d'utilisation chez le chat, respect des posologies minimales thérapeutiques, privilégier les administrations à court terme afin d'éviter les effets secondaires hépatiques et hématologiques notamment.

Ainsi, une meilleure information sur l'utilisation de cette molécule pourrait permettre de faire évoluer la pratique en médecine vétérinaire française comme cela a pu être constaté dans certains pays anglo-saxons ces dix dernières années (Bello et Dye, 2023).

Enfin, il reste également important d'éduquer les propriétaires sur la nécessité de ne jamais pratiquer de l'automédication à l'aide de paracétamol sur leurs animaux, au risque de développer des intoxications délétères voire léthales si elles ne sont pas prises en charge rapidement. L'utilisation de paracétamol en pratique courante pourrait devenir un véritable atout, mais nécessite une bonne connaissance de son mode d'utilisation et des posologies d'utilisation à respecter, et ne doit jamais être prescrit par un propriétaire non averti des risques associés.

Liste des références bibliographiques

- AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (2017) Résumé des Caractéristiques Produit Doliprane 1000 mg. *In Résumé des caractéristiques du produit*. [<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0291972.htm>] (consulté le 20/08/2023).
- AGENCE NATIONALE DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE (2023) Résumé des Caractéristiques Produit Pracétam 20%. *In Résumé des caractéristiques du produit*. [<https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=PRACETAM+20+%25+SOLUTION+BUVABLE+POUR+PORC>] (consulté le 20/08/2023).
- ALLEN, A.L. (2003) The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 44, n° 6, p. 509-510.
- ANDREASEN, P.B., HUTTERS, L. (1979) Paracetamol (Acetaminophen) Clearance in Patients with Cirrhosis of the Liver. *Acta Medica Scandinavica* vol. 205, n° S624, p. 99-105. [<https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1979.tb00728.x>]
- ARONSON, L.R., DROBATZ, K. (1996) Acetaminophen Toxicosis In 17 Cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 6, n° 2, p. 65- 69. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.1996.tb00034.x>]
- AVIZEH, R., NAJAFZADEH, H., JALALI, M.R., *et al.* (2010) Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin and N -acetylcysteine in acetaminophen-induced hepatotoxicity in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 33, n° 1, p. 95-99. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01100.x>]
- AYOUB, S.S. (2021) Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature* vol. 8, n° 4, p. 351-371. [<https://doi.org/10.1080/23328940.2021.1886392>]
- AYOUB, S.S., COLVILLE-NASH, P.R., WILLOUGHBY, D.A., *et al.* (2006) The involvement of a cyclooxygenase 1 gene-derived protein in the antinociceptive action of paracetamol in mice. *European Journal of Pharmacology* vol. 538, n° 1-3, p. 57-65. [<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.061>]
- BEKTUR, N.E., SAHIN, E., BAYCU, C., *et al.* (2016) Protective effects of silymarin against acetaminophen-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in mice. *Toxicology and Industrial Health* vol. 32, n° 4, p. 589-600. [<https://doi.org/10.1177/0748233713502841>]

- BELLO, A.M., DYE, C. (2023) Current perceptions and use of paracetamol in dogs among veterinary surgeons working in the United Kingdom. *Veterinary Medicine and Science* vol. 9, n° 2, p. 679-686. [<https://doi.org/10.1002/vms3.1058>]
- BENITEZ, M.E., ROUSH, J.K., MCMURPHY, R., *et al.* (2015) Clinical efficacy of hydrocodone-acetaminophen and tramadol for control of postoperative pain in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *American Journal of Veterinary Research* vol. 76, n° 9, p. 755-762. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.76.9.755>]
- BRUNE, K., RENNER, B., TIEGS, G. (2015) Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions: 130 years of aniline analgesics. *European Journal of Pain* vol. 19, n° 7, p. 953-965. [<https://doi.org/10.1002/ejp.621>]
- BUDSBERG, S.C., KLEINE, S.A., NORTON, M.M., *et al.* (2020) Comparison of the effects on lameness of orally administered acetaminophen-codeine and carprofen in dogs with experimentally induced synovitis. *American Journal of Veterinary Research* vol. 81, n° 8, p. 627-634. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.81.8.627>]
- CHANDRASEKHARAN, N.V., DAI, H., ROOS, K.L.T., *et al.* (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* vol. 99, n° 21, p. 13926-13931. [<https://doi.org/10.1073/pnas.162468699>]
- CLARK-PRICE, S. (2014) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Corticosteroids. In Egger, C.M., Love, L., Doherty, T. (Éd.), *Pain Management in Veterinary Practice*. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd, p. 69-84. [<https://doi.org/10.1002/9781118999196.ch5>]
- CLIFTON, J., LEIKIN, J.B. (2003) Methylene Blue: *American Journal of Therapeutics* vol. 10, n° 4, p. 289-291. [<https://doi.org/10.1097/00045391-200307000-00009>]
- CURROS-CRIADO, M.M., HERRERO, J.F. (2009) Antinociceptive effects of NCX-701 (nitro-paracetamol) in neuropathic rats: enhancement of antinociception by co-administration with gabapentin: NCX-701 antinociception in neuropathy. *British Journal of Pharmacology* vol. 158, n° 2, p. 601-609. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00343.x>]
- DEL CASTILLO, J.R.E., LAROUTE, V., POMMIER, P., *et al.* (2006) Interindividual variability in plasma concentrations after systemic exposure of swine to dietary doxycycline supplied with and without paracetamol: A population pharmacokinetic approach1. *Journal of Animal Science* vol. 84, n° 11, p. 3155-3166. [<https://doi.org/10.2527/jas.2005-561>]
- DIKSTEIN, S., GROTTA, M., ZOR, U., *et al.* (1966a) The stimulatory effect of paracetamol and its derivatives on growth and the rat tibia test. *Journal of Endocrinology* vol. 36, n° 3, p. 257- NP. [<https://doi.org/10.1677/joe.0.0360257>]

- DIKSTEIN, S., ZOR, U., RUAH, D., *et al.* (1966b) Stimulatory Effect of Paracetamol on Chicken Growth. *Poultry Science* vol. 45, n° 4, p. 744-746. [<https://doi.org/10.3382/ps.0450744>]
- DIXON, M.F., DIXON, B., APARICIO, S.R., *et al.* (1975) Experimental paracetamol-induced hepatic necrosis: A light-and electron-microscope, and histochemical study. *The Journal of Pathology* vol. 116, n° 1, p. 17-29. [<https://doi.org/10.1002/path.1711160104>]
- DROBATZ, K.J., HOPPER, K., ROZANSKI, E.A., *et al.* (2018) Textbook of Small Animal Emergency Medicine. Hoboken, John Wiley & Sons.
- ERSHAD, M., NAJI, A., VEARRIER, D. (2023) N-Acetylcysteine. *In StatPearls*, NCBI bookshelf, national library of medicine, national institutes of health. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- ESH, C.J., CHRISMAS, B.C.R., MAUGER, A.R., *et al.* (2021) Pharmacological hypotheses: Is acetaminophen selective in its cyclooxygenase inhibition? *Pharmacology Research & Perspectives* vol. 9, n° 4, p. e00835. [<https://doi.org/10.1002/prp2.835>]
- FADEL, C., SARTINI, I., GIORGI, M. (2021) Paracetamol: A Focus on Dogs. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences* vol. 16, n° 4, p. 247-262. [<https://doi.org/10.3844/ajavsp.2021.247.262>]
- FISHLER, J.J. (1964) Effects of aspirin, acetaminophen, and salicylamide on gastric mucosa of dogs. *The American Journal of Digestive Diseases* vol. 9, n° 7, p. 465-470. [<https://doi.org/10.1007/BF02283917>]
- FOREMAN, J.H. (2017) A review of objective assessments of orthopaedic analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in horses. *Comparative Exercise Physiology* vol. 13, n° 3, p. 195-204. [<https://doi.org/10.3920/CEP160035>]
- FORREST, J.A.H., CLEMENTS, J.A., PRESCOTT, L.F. (1982) Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol: *Clinical Pharmacokinetics* vol. 7, n° 2, p. 93-107. [<https://doi.org/10.2165/00003088-198207020-00001>]
- FOX, S. (2013) Pain Management in Small Animal Medicine. Boca Raton, CRC Press. [<https://doi.org/10.1201/b16360>]
- FREO, U. (2022) Paracetamol for multimodal analgesia. *Pain Management* vol. 12, n° 6, p. 737-750. [<https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0116>]
- GALINSKY, R.E., LEVY, G. (1979) Effect of N-acetylcysteine on the pharmacokinetics of acetaminophen in rats. *Life Sciences* vol. 25, n° 8, p. 693-699. [[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(79\)90511-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(79)90511-3)]

- GAZZARD, B.G., HUGHES, R.D., MELLON, P.J., *et al.* (1975) A dog model of fulminant hepatic failure produced by paracetamol administration. *British Journal of Experimental Pathology* vol. 56, n° 5, p. 408-411.
- GIBB, I.A., ANDERSON, B.J. (2008) Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration. *Archives of Disease in Childhood* vol. 93, n° 3, p. 241-247. [<https://doi.org/10.1136/adc.2007.126896>]
- GRANADOS, M.M., MENGUAL, C., NAVARRETE-CALVO, R., *et al.* (2021) Influence of general anaesthesia on the intravenous acetaminophen pharmacokinetics in Beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 48, n° 5, p. 637-644. [<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.02.007>]
- GUNNELL, D., HAWTON, K., MURRAY, V., *et al.* (1997) Use of paracetamol for suicide and non-fatal poisoning in the UK and France: are restrictions on availability justified? *Journal of Epidemiology and Community Health* vol. 51, n° 2, p. 175-179. [<https://doi.org/10.1136/jech.51.2.175>]
- HAWTON, K., BERGEN, H., SIMKIN, S., *et al.* (2013) Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ* vol. 346, n° feb07 1, p. f403. [<https://doi.org/10.1136/bmj.f403>]
- HAWTON, K., TOWNSEND, E., DEEKS, J., *et al.* (2001) Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: before and after study. *British Medical Journal* vol. 322, n° 7296, p. 1203-1207. [<https://doi.org/10.1136/bmj.322.7296.1203>]
- HEFFERNAN, A.E., KATZ, E.M., SUN, Y., *et al.* (2018) Once daily oral extended-release hydrocodone as analgesia following tibial plateau leveling osteotomy in dogs. *Veterinary Surgery* vol. 47, n° 4, p. 516-523. [<https://doi.org/10.1111/vsu.12792>]
- HENNE-BRUNS, D., ARTWOHL, J., BROELSCH, C., *et al.* (1988) Acetaminophen-induced acute hepatic failure in pigs: Controversial results to other animal models. *Research in Experimental Medicine* vol. 188, n° 6, p. 463-472. [<https://doi.org/10.1007/BF01852004>]
- HERNÁNDEZ-AVALOS, I., VALVERDE, A., IBANCOVICH-CAMARILLO, J.A., *et al.* (2020) Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PLoS One* vol. 15, n° 2, p. e0223697. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223697>]
- IM, K.-S., JUNG, H.-J., KIM, J.-B., *et al.* (2012) The antinociceptive effect of acetaminophen in a rat model of neuropathic pain. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* vol. 28, n° 5, p. 251-258. [<https://doi.org/10.1016/j.kjms.2011.11.003>]

- JAESCHKE, H., AKAKPO, J.Y., UMBAUGH, D.S., *et al.* (2020) Novel Therapeutic Approaches Against Acetaminophen-induced Liver Injury and Acute Liver Failure. *Toxicological Sciences* vol. 174, n° 2, p. 159-167. [<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa002>]
- JAYAKUMAR, K., MOHAN, K., SWAMY, H.D.N., *et al.* (2010) Study of nephrotoxic potential of acetaminophen in birds. *Toxicology International* vol. 17, n° 2, p. 86. [<https://doi.org/10.4103/0971-6580.72677>]
- JOLLOW, D.J., THORGEIRSSON, S.S., POTTER, W.Z., *et al.* (1974) Acetaminophen-induced Hepatic Necrosis. *Pharmacology* vol. 12, n° 4-5, p. 251-271. [<https://doi.org/10.1159/000136547>]
- JÓŹWIAK-BEBENISTA, M., NOWAK, J.Z. (2014) Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica* vol. 71, n° 1, p. 11-23.
- KONGARA, K. (2018) Pharmacogenetics of opioid analgesics in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 41, n° 2, p. 195-204. [<https://doi.org/10.1111/jvp.12452>]
- KOYANAGI, T., YAMAURA, Y., YANO, K., *et al.* (2014) Age-related pharmacokinetic changes of acetaminophen, antipyrine, diazepam, diphenhydramine, and ofloxacin in male cynomolgus monkeys and beagle dogs. *Xenobiotica* vol. 44, n° 10, p. 893-901. [<https://doi.org/10.3109/00498254.2014.903532>]
- KUKANICH, B. (2016) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral acetaminophen in combination with codeine in healthy Greyhound dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 39, n° 5, p. 514-517. [<https://doi.org/10.1111/jvp.12299>]
- KULLER, W., SIETSMA, S., HENDRIKSEN, S., *et al.* (2021) Use of paracetamol in sows around farrowing: effect on health and condition of the sow, piglet mortality, piglet weight and piglet weight gain. *Porcine Health Management* vol. 7, n° 1, p. 46. [<https://doi.org/10.1186/s40813-021-00224-z>]
- LEUNG, L. (2012) From ladder to platform: a new concept for pain management. *Journal of Primary Health Care* vol. 4, n° 3, p. 254-258.
- LOUVET, A., BOITARD, J., DHARANCY, S., *et al.* (2006) La mésaventure thérapeutique du paracétamol chez le buveur excessif. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* vol. 30, n° 5, p. 769-774. [[https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(06\)73312-7](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(06)73312-7)]
- LYNCH, J.J., WADE, C.L., ZHONG, C.M., *et al.* (2004) Attenuation of mechanical allodynia by clinically utilized drugs in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain model. *Pain* vol. 110, n° 1, p. 56-63. [<https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.03.010>]

- MALHOTRA, S., RANA, D., PATEL, V. (2013) Comparison of analgesic, anti-inflammatory and anti-pyretic efficacy of diclofenac, paracetamol and their combination in experimental animals. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* vol. 2, n° 4, p. 458. [https://doi.org/10.5455/2319-2003.ijbcp20130821]
- MARTINS, T.L., KAHVEGIAN, M.A.P., NOEL-MORGAN, J., *et al.* (2010) Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. *American Journal of Veterinary Research* vol. 71, n° 9, p. 1019-1026. [https://doi.org/10.2460/ajvr.71.9.1019]
- MARZUILLO, P., GUARINO, S., BARBI, E. (2014) Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *European Journal of Pediatrics* vol. 173, n° 4, p. 415-425. [https://doi.org/10.1007/s00431-013-2239-5]
- MAYÓS, I., BOSCH, J., FADURDO, E., *et al.* (2012) Homogeneity and stability in drinking water of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs labelled for swine in Europe. *Journal of Swine Health and Production* vol. 20, n° 6, p. 270-275.
- MBURU, D.N., MBUGUA, S.W., SKOGLUND, L.A., *et al.* (1988) Effects of paracetamol and acetylsalicylic acid on the post-operative course after experimental orthopaedic surgery in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 11, n° 2, p. 163-171. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1988.tb00137.x]
- MCCONKEY, S.E., GRANT, D.M., CRIBB, A.E. (2009) The role of para-aminophenol in acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 32, n° 6, p. 585-595. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01080.x]
- MCGREGOR, A.H., MORE, L.J., SIMPSON, K.J., *et al.* (2003) Liver death and regeneration in paracetamol toxicity. *Human & Experimental Toxicology* vol. 22, n° 4, p. 221-227. [https://doi.org/10.1191/0960327103ht325oa]
- MÉGARBANE, B. (2017) Intoxication par le paracétamol: quoi de neuf? *Médecine Intensive Réanimation* vol. 26, n° 5, p. 383-395. [https://doi.org/10.1007/s13546-017-1300-1]
- MERCER, M.A., DAVIS, J.L., MCKENZIE, H.C., *et al.* (2023) Pharmacokinetics and efficacy of orally administered acetaminophen (paracetamol) in adult horses with experimentally induced endotoxemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 37, n° 2, p. 718-727. [https://doi.org/10.1111/jvim.16663]
- MERCER, M.A., MCKENZIE, H.C., DAVIS, J.L., *et al.* (2020) Pharmacokinetics and safety of repeated oral dosing of acetaminophen in adult horses. *Equine Veterinary Journal* vol. 52, n° 1, p. 120-125. [https://doi.org/10.1111/evj.13112]

- MERRILL, G., MCCONNELL, P., VANDYKE, K., *et al.* (2001) Coronary and myocardial effects of acetaminophen: protection during ischemia-reperfusion. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* vol. 280, n° 6, p. H2631-H2638. [<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2631>]
- MERRILL, G.F., MERRILL, J.H., GOLFETTI, R., *et al.* (2007) Antiarrhythmic Properties of Acetaminophen in the Dog. *Experimental Biology and Medicine* vol. 232, n° 9, p. 1245-1252. [<https://doi.org/10.3181/0701-RM-19>]
- MERRILL, G.F., RORK, T.H., SPILER, N.M., *et al.* (2004) Acetaminophen and myocardial infarction in dogs. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* vol. 287, n° 5, p. H1913-H1920. [<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00565.2004>]
- MILLER, D.J., HICKMAN, R., FRATTER, R., *et al.* (1976) An animal model of fulminant hepatic failure: a feasibility study. *Gastroenterology* vol. 71, n° 1, p. 109-113.
- MUND, M.E., QUARCOO, D., GYO, C., *et al.* (2015) Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* vol. 10, n° 1, p. 43. [<https://doi.org/10.1186/s12995-015-0084-3>]
- NAKAMOTO, K., KAMISAKI, Y., WADA, K., *et al.* (1997) Protective Effect of Acetaminophen against Acute Gastric Mucosal Lesions Induced by Ischemia-Reperfusion in the Rat. *Pharmacology* vol. 54, n° 4, p. 203-210. [<https://doi.org/10.1159/000139488>]
- NEIRINCKX, E., VERVAET, C., DE BOEVER, S., *et al.* (2010) Species comparison of oral bioavailability, first-pass metabolism and pharmacokinetics of acetaminophen. *Research in Veterinary Science* vol. 89, n° 1, p. 113-119. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.02.002>]
- NEWSOME, P.N., HENDERSON, N.C., NELSON, L.J., *et al.* (2010) Development of an invasively monitored porcine model of acetaminophen-induced acute liver failure. *BMC Gastroenterology* vol. 10, n° 1, p. 34. [<https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-34>]
- NOVOTNÝ, J., KOVÁČ, G., HROMADA, R. (2007) Paracetamol in symptomatic treatment of respiratory diseases of pigs. *Folia Veterinaria* vol. 51, n° 3-4, p. 181-184.
- OMURA, H., KAMISAKI, Y., KAWASAKI, H., *et al.* (1994) Effect of acetaminophen on stress-induced gastric mucosal lesions in rats. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology* vol. 86, n° 3, p. 297-310.
- ORTEGA, L., GARCIA, J.I.L., GARCIA, A.T., *et al.* (1985) Acetaminophen-induced fulminant hepatic failure in Dogs. *Hepatology* vol. 5, n° 4, p. 673-676. [<https://doi.org/10.1002/hep.1840050425>]

- PACHECO, M., KNOWLES, T.G., HUNT, J., *et al.* (2020) Comparing paracetamol/codeine and meloxicam for postoperative analgesia in dogs: a non-inferiority trial. *Veterinary Record* vol. 187, n° 8, p. e61-e61. [<https://doi.org/10.1136/vr.105487>]
- PANELLA, C., MAKOWKA, L., BARONE, M., *et al.* (1990) Effect of ranitidine on acetaminophen-induced hepatotoxicity in dogs. *Digestive Diseases and Sciences* vol. 35, n° 3, p. 385-391. [<https://doi.org/10.1007/BF01537419>]
- PAPACKOVA, Z., HECZKOVA, M., DANKOVA, H., *et al.* (2018) Silymarin prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *PLoS One* vol. 13, n° 1, p. e0191353. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191353>]
- PESKO, B., HABERSHON-BUTCHER, J., MUIR, T., *et al.* (2022) Pharmacokinetics of paracetamol in the Thoroughbred horse following an oral multi-dose administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 45, n° 1, p. 54-62. [<https://doi.org/10.1111/jvp.13024>]
- PICKERING, G., LORIOT, M., LIBERT, F., *et al.* (2006) Analgesic effect of acetaminophen in humans: First evidence of a central serotonergic mechanism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* vol. 79, n° 4, p. 371-378. [<https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.12.307>]
- PIPERNO, E., BERSSENBRUEGGE, D. (1976) Reversal of experimental paracetamol toxicosis with N-acetylcysteine. *The Lancet* vol. 308, n° 7988, p. 738-739. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)90030-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)90030-1)]
- PLUMB, D.C. (2018) Plumb's veterinary drug handbook, 9th edition. Ames, Willey-blackwell.
- POON, Y.K., CHO, C.H., OGLE, C.W. (1989) The protective mechanisms of paracetamol against ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* vol. 41, n° 8, p. 563-565. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1989.tb06528.x>]
- PRESCOTT, L.F., BALLANTYNE, A., PROUDFOOT, A.T., *et al.* (1977) Treatment of paracétamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *The Lancet* vol. 310, n° 8035, p. 432-434. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)90612-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)90612-2)]
- PRESCOTT, L.F., ROSCOE, P., WRIGHT, N., *et al.* (1971) Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdose. *The Lancet* vol. 297, n° 7698, p. 519-522. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)91125-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)91125-1)]
- PRESCOTT, L.F., SUTHERLAND, G.R., PARK, J., *et al.* (1976) Cysteamine, methionine and penicillamine in the treatment of paracetamol poisoning. *The Lancet* vol. 308, n° 7977, p. 109-113. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)92842-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)92842-7)]

- PRZYBYŁA, G.W., SZYCHOWSKI, K.A., GMIŃSKI, J. (2021) Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* vol. 48, n° 1, p. 3-19. [<https://doi.org/10.1111/1440-1681.13392>]
- PUMFORD, N.R., ROBERTS, D.W., BENSON, R.W., *et al.* (1990) Immunochemical quantitation of 3-(cystein-S-yl)acetaminophen protein adducts in subcellular liver fractions following a hepatotoxic dose of acetaminophen. *Biochemical Pharmacology* vol. 40, n° 3, p. 573-579. [[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(90\)90558-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(90)90558-3)]
- RAMLAWI, M., MARTI, C., SARASIN, F. (2013) Intoxication aiguë au paracétamol. *Revue Médicale Suisse* vol. 9, p. 1478-1482.
- REYES, L., TINWORTH, K.D., LI, K.M., *et al.* (2002) Observer-blinded comparison of two nonopioid analgesics for postoperative pain in piglets. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* vol. 73, n° 3, p. 521-528. [[https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00820-1](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00820-1)]
- RICHARDSON, J.A. (2000) Management of Acetaminophen and Ibuprofen Toxicoses in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 10, n° 4, p. 285-291. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2000.tb00013.x>]
- ROBINSON, D., SMITH, A., JOHNSTON (2000) Severity of overdose after restriction of paracetamol availability: retrospective study. *BMJ* vol. 321, n° 7266, p. 926-927. [<https://doi.org/10.1136/bmj.321.7266.926>]
- RUMBEIHA, W.K., OEHME, F.W. (1992) Methylene blue can be used to treat methemoglobinemia in cats without inducing Heinz body hemolytic anemia. *Veterinary and Human Toxicology* vol. 34, n° 2, p. 120-122.
- SALEM, S.I., ELGAYED, S.S.A., EL-KELANY, W.M., *et al.* (2010) Diagnostic Studies on Acetaminophen Toxicosis in Dogs. *Global Veterinaria* vol. 5, n° 2, p. 72-83.
- SARTINI, I., ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B., LISOWSKI, A., *et al.* (2021) Pharmacokinetics of acetaminophen after intravenous and oral administration in fasted and fed Labrador Retriever dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 44, n° 1, p. 28-35. [<https://doi.org/10.1111/jvp.12893>]
- SAVIDES, M.C., OEHME, F.W., NASH, S.L., *et al.* (1984) The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. *Toxicology and Applied Pharmacology* vol. 74, n° 1, p. 26-34. [[https://doi.org/10.1016/0041-008X\(84\)90266-7](https://doi.org/10.1016/0041-008X(84)90266-7)]
- SCHUTT, A.K., BLESSON, C.S., HSU, J.W., *et al.* (2019) Preovulatory exposure to a protein-restricted diet disrupts amino acid kinetics and alters mitochondrial structure and function in the rat oocyte and is partially rescued by folic acid. *Reproductive Biology and Endocrinology* vol. 17, n° 1, p. 12. [<https://doi.org/10.1186/s12958-019-0458-y>]

- SERRANO-RODRÍGUEZ, J.M., MENGUAL, C., QUIRÓS-CARMONA, S., *et al.* (2019) Comparative pharmacokinetics and a clinical laboratory evaluation of intravenous acetaminophen in Beagle and Galgo Español dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 46, n° 2, p. 226-235. [<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.09.042>]
- SHEEN, C.L., DILLON, J.F., BATEMAN, D.N., *et al.* (2002) Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *Quarterly Journal of Medicine* vol. 95, n° 9, p. 609-619. [<https://doi.org/10.1093/qjmed/95.9.609>]
- SIEGERS, C.-P., STRUBELT, O., SCHÜTT, A. (1978) Relations between Hepatotoxicity and Pharmacokinetics of Paracetamol in Rats and Mice. *Pharmacology* vol. 16, n° 5, p. 273-278. [<https://doi.org/10.1159/000136779>]
- SIKINA, E.R., BACH, J.F., LIN, Z., *et al.* (2018) Bioavailability of suppository acetaminophen in healthy and hospitalized ill dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 41, n° 5, p. 652-658. [<https://doi.org/10.1111/jvp.12664>]
- ST OMER, V.E.V., MOHAMMAD, F.K. (1984) Effect of antidotal N-acetylcysteine on the pharmacokinetics of acetaminophen in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 7, n° 4, p. 277-281. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1984.tb00912.x>]
- ST OMER, V.V., MCKNIGHT, E.D. (1980) Acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicosis in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 176, n° 9, p. 911-913.
- STRAMENTINOLI, G. (1987) Pharmacologic aspects of S-adenosylmethionine. *The American Journal of Medicine* vol. 83, n° 5, p. 35-42. [[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90849-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90849-7)]
- SUENDERHAUF, C., TUFFIN, G., LORENTSEN, H., *et al.* (2014) Pharmacokinetics of Paracetamol in Göttingen Minipigs: In Vivo Studies and Modeling to Elucidate Physiological Determinants of Absorption. *Pharmaceutical Research* vol. 31, n° 10, p. 2696-2707. [<https://doi.org/10.1007/s11095-014-1367-6>]
- THIEL, C., THIEL, K., ETSPUELER, A., *et al.* (2011) A Reproducible Porcine Model of Acute Liver Failure Induced by Intrahepatic Acetaminophen Administration. *European Surgical Research* vol. 46, n° 3, p. 118-126. [<https://doi.org/10.1159/000323411>]
- TREPANIER, L.A., CRIBB, A.E., SPIELBERG, S.P., *et al.* (1998) Deficiency of cytosolic arylamine N-acetylation in the domestic cat and wild felids caused by the presence of a single NAT1-like gene: *Pharmacogenetics* vol. 8, n° 2, p. 169-180. [<https://doi.org/10.1097/00008571-199804000-00009>]
- WALLACE, K.P., CENTER, S.A., HICKFORD, F.H., *et al.* (2002) S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) for the Treatment of Acetaminophen Toxicity in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 38, n° 3, p. 246-254. [<https://doi.org/10.5326/0380246>]

- WEBB, C., TWEDT, D., FETTMAN, M., *et al.* (2003) S-adenosylmethionine (SAMe) in a feline acetaminophen model of oxidative injury. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 5, n° 2, p. 69-75. [[https://doi.org/10.1016/S1098-612X\(02\)00017-7](https://doi.org/10.1016/S1098-612X(02)00017-7)]
- WELCH, R.M., CONNEY, A.H., BURNS, J.J. (1966) The metabolism of acetophenetidin and N-acetyl-p-aminophenol in the cat. *Biochemical Pharmacology* vol. 15, n° 5, p. 521-531. [[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(66\)90018-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(66)90018-9)]
- WEST, E., BARDELL, D., MORGAN, R., *et al.* (2011) Use of acetaminophen (paracetamol) as a short-term adjunctive analgesic in a laminitic pony. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 38, n° 5, p. 521-522. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00639.x>]
- WHITE, D.M., MAIR, A.R., MARTINEZ-TABOADA, F. (2017) Opioid-free anaesthesia in three dogs. *Open Veterinary Journal* vol. 7, n° 2, p. 104. [<https://doi.org/10.4314/ovj.v7i2.5>]

CONNAISSANCE ET UTILISATION ACTUELLE DU PARACÉTAMOL DANS LE MILIEU VÉTÉRAIRE

AUTEUR : Julie CHOJNACKI

RÉSUMÉ :

Le paracétamol, ou acétaminophène, est le médicament le plus couramment utilisé en médecine humaine pour ses propriétés anti-pyrétiques et analgésiques. En médecine vétérinaire, ses propriétés ainsi que sa métabolisation sont variables selon les espèces. Les posologies thérapeutiques d'administration sont comprises entre 10 et 30 mg/kg chez le chien, le cheval, le porc, la volaille. A dose thérapeutique, on décrit notamment des propriétés analgésiques sur les douleurs ostéo-articulaires chez le chien, le cheval, le porc et le rat et sur les douleurs neuropathiques chez le rat ; des propriétés anti-inflammatoires chez le chien et le rat ; un effet anti-pyrétique chez le rat, le chien et le porc ; des propriétés anti-arythmiques chez le chien ou encore un effet protecteur contre le phénomène d'ischémie-reperfusion chez le rat, le porc et le chien. En France, seul une AMM existe en médecine vétérinaire, le PRACETAM NDV, utilisé chez le porc pour ses propriétés anti-pyrétiques lors d'infections respiratoires.

Lors de surdosage, des effets secondaires sont à surveiller et peuvent varier selon les espèces. On notera que l'administration de paracétamol est à proscrire chez le chat puisque des symptômes peuvent apparaître dès une administration de 10 mg/kg. En cas d'intoxication, l'examen clinique montrera des anomalies respiratoires, de l'ictère, des troubles gastro-intestinaux et les examens complémentaires mettront en évidence une insuffisance hépatique et rénale aigue, une hématotoxicité avec méthémoglobinisation par développement de corps de Heinz chez le chien et le chat, augmentation des ALAT et des PAL, effondrement des paramètres de la coagulation, hyperbilirubinémie, anémie, leucocytose, lymphopénie ... De nombreux traitements existent à l'heure actuelle ou sont toujours en cours d'étude dont le N-acétyl-cystéine, l'acide ascorbique, les antagonistes aux récepteurs histaminiques, le S-adénosyl-L-méthionine ou le bleu de méthylène.

L'utilisation du paracétamol reste limitée chez les praticiens français. A l'inverse, certains pays anglo-saxons ont réussi à intégrer le paracétamol dans leur arsenal thérapeutique en cas de douleur modérée ou de contre-indication à l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'utilisation du paracétamol pourrait à l'avenir constituer une véritable alternative, mais doit passer par une meilleure formation sur les utilisations et les risques associés à son administration.

MOTS CLÉS : PARACÉTAMOL, ACETAMINOPHENE, ANALGÉSIE, INTOXICATION, MÉDECINE VÉTÉRAIRE, MÉDICAMENT

JURY :

Présidente : Pr Caroline Gilbert

Directeur de thèse : Pr Matthias Kohlhauer

Examineur : Pr Patrick Verwaerde

KNOWLEDGE AND CURRENT USE OF PARACETAMOL IN VETERINARY MEDECINE

AUTHOR: Julie CHOJNACKI

SUMMARY:

Paracetamol, or acetaminophen, is the drug most commonly used in human medicine for its antipyretic and analgesic properties. In veterinary medicine, its properties and metabolism vary from species to species. Therapeutic doses range from 10 to 30 mg/kg in dogs, horses, pigs and poultry. At therapeutic doses, analgesic properties have been described for osteoarticular pain in dogs, horses, pigs and rats, and for neuropathic pain in rats; anti-inflammatory properties in dogs and rats; anti-pyretic effects in rats, dogs and pigs; anti-arrhythmic properties in dogs; and protective effects against ischemia-reperfusion in rats, pigs and dogs. In France, PRACETAM NDV, used in pigs for its anti-pyretic properties in the treatment of respiratory infections, is the only product with a marketing authorization for use in veterinary medicine.

In case of overdosage, side effects are to be monitored and may vary from species to species. Paracetamol should not be administered to cats, as symptoms may appear at dose as low as 10 mg/kg. In the event of intoxication, clinical examination will reveal respiratory abnormalities, jaundice or gastrointestinal disorders, and further tests will reveal acute hepatic and renal failure, hemotoxicity with methemoglobinization through the development of Heinz bodies in dogs and cats, increased ALT and PAL, collapse of coagulation parameters, hyperbilirubinemia, anemia, leukocytosis, lymphopenia, etc. Numerous treatments currently exist or are still under study, including N-acetyl-cysteine, ascorbic acid, histamine receptor antagonists, S-adenosyl-L-methionine and methylene blue.

The use of paracetamol remains limited among French veterinary practitioners. Conversely, some Anglo-Saxon countries have succeeded in integrating paracetamol into their therapeutic arsenal in cases of moderate pain or contraindication to the NSAIDs 's administration. The use of paracetamol could in future be a genuine alternative to certain drugs, but requires better training in its uses, dosage and the risks associated with its administration.

KEYWORDS: PARACETAMOL, ACETAMINOPHEN, ANALGESIC EFFECTS, SIDE EFFECTS, INTOXICATION, VETERINARY MEDECINE, MEDICINE

JURY:

Chairperson: Pr Caroline Gilbert

Thesis Director: Pr Matthias Kohlhauer

Reviewer: Pr Patrick Verwaerde