



**HAL**  
open science

## Etude rétrospective de l'utilisation du paracétamol au Centre International de la Santé du Cheval d'Oniris

Elodie Raby

► **To cite this version:**

Elodie Raby. Etude rétrospective de l'utilisation du paracétamol au Centre International de la Santé du Cheval d'Oniris. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04735813

**HAL Id: dumas-04735813**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04735813v1>**

Submitted on 14 Oct 2024

**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.

ANNEE 2024 - Thèse n° 40

**ETUDE RETROSPECTIVE DE L'UTILISATION DU  
PARACETAMOL AU CENTRE INTERNATIONAL  
DE LA SANTE DU CHEVAL D'ONIRIS**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université

de Nantes le 19/07/24

par

**Elodie RABY**

Sous la direction de

**Gwenola TOUZOT JOURDE**

Président du jury : Monsieur Yassine Mallem

Membres du jury : Madame Aurélia Leroux

Madame Gwenola Touzot-Jourde

Membres invités : Madame Marine Schott



ANNEE 2024 - Thèse n° 40

**ETUDE RETROSPECTIVE DE L'UTILISATION DU  
PARACETAMOL AU CENTRE INTERNATIONAL  
DE LA SANTE DU CHEVAL D'ONIRIS**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université

de Nantes le 19/07/24

par

**Elodie RABY**

Sous la direction de

**Gwenola TOUZOT JOURDE**

Président du jury : Monsieur Yassine Mallem

Membres du jury : Madame Aurélia Leroux

Madame Gwenola Touzot-Jourde

Membres invités : Madame Marine Schott

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

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

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

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

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

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

### Département **DSC** Sciences cliniques

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

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

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

Responsable : **Vanessa JURY** – Adjointe : **Cyril TOUBLANC**

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

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

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

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

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,  
PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,  
HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens. Cont. : Enseignant Contractuel



## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu le professeur Gwenolla Touzot-Jourde, qui m'a encadré durant cette thèse, pour m'avoir partagé sa connaissance du sujet, pour avoir mis son expérience précieuse au service du projet, pour ses encouragements et ses mots bienveillants.

Un grand merci au professeur Yassine Mallem pour avoir apporté sa contribution à cette thèse, et lui donner une dimension plus large que celle réduite à l'espèce équine.

Merci au professeur Aurélia Leroux, pour avoir accepté de juger ma thèse, avec toute la bienveillance dont elle a fait part au long de nos études.

J'adresse également par extension mes remerciements à l'ensemble de l'équipe du CISCO, actuelle et passée, cliniciens, internes et étudiants pour m'avoir accompagnée et avoir répondu à mes interrogations.

Merci à toute l'équipe de l'Américan Fondouk, et particulièrement Ayoub, Saad, Zaki et Rabab, pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas, et confirmé ma passion.

Je remercie ma famille, mes parents et mes sœurs, qui m'ont soutenu parfois (souvent) activement durant toutes mes études. Je pense particulièrement à mes grands-parents, pour leur soutien vers ma transition nantaise, la famille Meurin, pour m'avoir accueillie durant mes années parisiennes, ma grand-mère pour m'avoir permis de m'évader le temps d'un weekend durant des années difficiles.

J'aimerai aussi remercier Amélie et Hélène, qui m'ont vu au pire comme au meilleur de moi-même.

Merci également à mes camarades d'école, à *Playa* pour les nombreuses sorties et soirées endiablées, à mon groupe de clinique pour la bonne ambiance et la bonne humeur sans failles, à Julia et Léa, mes colloques qui ont successivement supporté toutes mes petites manies pendant 5 ans.



# Table des matières

Table des figures.....	11
Table des tableaux .....	14
Liste des abréviations .....	16
INTRODUCTION.....	18
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	19
I)    Rappels physiologiques sur la douleur.....	20
1.    Terminologie.....	20
2.    Les voies de la douleur .....	20
a.    Genèse .....	20
b.    Transmission.....	22
c.    Première jonction synaptique .....	23
i.    Corne dorsale .....	23
ii.    Endocannabinoïdes .....	23
iii.    Gate control.....	25
d.    Neurones de second ordre.....	26
e.    Intégration centrale .....	26
3.    Pharmacocinétique du paracétamol .....	27
a.    Données théoriques.....	27
i.    Résorption .....	27
ii.    Distribution .....	28
iii.    Biotransformations.....	28
iv.    Élimination.....	30
b.    Études cliniques.....	30
4.    Mécanisme d'action.....	36
a.    Hypothèses historiques .....	36
b.    Hypothèses actuelles.....	37
i.    Récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes.....	37
ii.    Canaux calciques 3 .2.....	37

iii.	Voie sérotoninergique .....	38
iv.	Opioïdes.....	38
c.	Action antipyrétique .....	38
II)	Utilisations du paracétamol à des fins non analgésiques.....	39
1.	Utilisation hors AMM en médecine humaine .....	39
2.	Marqueur de vidange gastrique.....	40
III)	La prise en charge de la douleur par l'administration de paracétamol.....	41
1.	Gestion de la douleur chez les équidés .....	41
a.	L'évaluation de la douleur chez les équidés .....	41
b.	Le choix d'une stratégie d'analgésie appropriée .....	42
i.	Douleur VS nociception .....	43
ii.	Analgésie préventive et protective .....	44
iii.	Analgésie multimodale .....	44
i.	Médecine humaine .....	45
ii.	Médecine vétérinaire.....	48
IV)	Effets secondaires rencontrés suite l'administration de paracétamol chez diverses espèces	49
1.	Toxicité hépatique .....	49
a.	Métabolisme hépatique.....	49
b.	Toxicité rapportée .....	50
2.	Toxicité rénale.....	52
3.	Activité cancérigène.....	52
4.	Traitement de l'intoxication.....	52
V)	Étude bibliographique de cas d'analgésie au paracétamol chez le cheval .....	53
1.	Sureté .....	53
2.	Efficacité .....	54
3.	�tude de cas cliniques bibliographiques .....	55
a.	Cas A .....	55

b.	Cas B .....	57
	DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE .....	59
I)	Matériel et méthodes .....	60
1.	But de l'étude.....	60
2.	Recherche des dossiers .....	60
3.	Analyse des comptes-rendus.....	61
a.	Commémoratifs .....	61
b.	Motifs de consultations.....	61
c.	Interventions chirurgicales.....	62
d.	Déroulement de l'hospitalisation.....	62
e.	Suivis des paramètres biochimiques.....	62
4.	Ordonnances d'hospitalisation.....	63
5.	Ordonnances de sortie.....	64
6.	Traitement statistique.....	64
II)	Résultats .....	65
1.	Indications.....	65
a.	Population.....	65
b.	Pathologies .....	68
2.	Posologies .....	75
3.	Associations .....	78
a.	Analgésiques.....	78
b.	Antibiotiques .....	79
c.	Thérapeutiques annexes adjuvantes.....	80
4.	Complications .....	81
a.	Complications cliniques .....	81
b.	Complications rénales.....	82
c.	Complications hépatiques.....	83
5.	Évolution des pratiques.....	86

III)	Étude détaillée de 5 protocoles .....	89
1.	Population .....	89
2.	Cas 1 .....	89
a.	Admission.....	89
b.	Évolution clinique et prise en charge.....	89
c.	Complications.....	90
d.	Conclusion.....	90
3.	Cas 2 .....	92
a.	Admission.....	92
b.	Évolution clinique et prise en charge.....	92
c.	Complications.....	93
d.	Conclusion.....	94
4.	Cas 3 .....	96
a.	Admission.....	96
b.	Évolution clinique et prise en charge.....	96
c.	Complications.....	96
d.	Conclusion.....	97
5.	Cas 4 .....	99
a.	Admission.....	99
b.	Évolution clinique et prise en charge.....	101
c.	Conclusion.....	101
6.	Cas 5 .....	103
a.	Admission.....	103
b.	Évolution clinique et prise en charge.....	104
c.	Conclusion.....	104
7.	Cas 6 .....	107
a.	Admission.....	107
b.	Évolution clinique et prise en charge.....	108

c.	Conclusion.....	109
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....		112
I)	Profils des patients .....	113
II)	Évolution des pratiques .....	113
III)	Intérêts principaux .....	114
IV)	Effets secondaires .....	116
1.	Complications cliniques.....	116
2.	Toxicité .....	117
a.	Hépatique.....	117
b.	Rénale .....	118
V)	Couverture analgésique .....	118
VI)	Limites de l'étude .....	119
VII)	Études futures.....	120
CONCLUSION .....		121
BIBLIOGRAPHIE .....		122
ANNEXES .....		127

## Table des figures

Figure 1 : Substances algogènes, réalisé à l'aide de BioRender.....	20
Figure 2 : Origines des substances algogènes activatrices des nocicepteurs, adapté de Nociception and Pain, réalisé à l'aide de BioRender .....	21
Figure 3 : Connection des fibres neuronales afférentes avec la moelle épinière [5] .....	23
Figure 4 : Récepteurs cannabinoïdes et leur ligands, réalisé à l'aide de BioRender .....	24
Figure 5 : Synapse cannabiniergique (CBR : récepteur cannabiniergique, PosphEA : phosphatidyl-ethanolamine, PhosphC : phosphatidyl-choline, NAT : N-acéthyl-transférase, AEA : anandamide, FAAH : fatty acid amide hydrolase, Ac AR : acide arachidonique, EthA : éthanolamni), adapté de [5], réalisé à l'aide de BioRender.....	25
Figure 6 : Gate-control, réalisé à l'aide de BioRender .....	25
Figure 7 : Synthèse du trajet de l'information nerveuse vers le cerveau, réalisé à l'aide de BioRender.....	26
Figure 8 : Intégration centrale de la douleur, adapté de [8], réalisé à l'aide de BioRender.....	27
Figure 9 : Réaction semi-développée de l'oxydation du paracétamol en NAPQI.....	29
Figure 10 : Voies de métabolisation du paracétamol, adapté de [10] .....	29
Figure 11 : Métabolisation du paracétamol en AM404 et NAPQI, adapté de [11], réalisé à l'aide de BioRender.....	30
Figure 12 : Concentration plasmatique (gauche) et urinaire (droite) en APAP pendant l'administration de 20 mg/kg PO BID 9 jours [13].....	31
Figure 13 : Concentration plasmatique en APAP après administration de 20 mg/kg (gauche) et après dernière prise de 20 mg /kg PO BID 9 jours (droite)[13] .....	32
Figure 14: Action des AINS dans la cascade métabolique des prostaglandines[23] .....	36
Figure 15 : Activation indirecte de Cav3.2 via TRPV1, réalisé à l'aide de BioRender.....	37
Figure 16 : Synthèse des voies d'action paracétamol, réalisé à l'aide de BioRender .....	39
Figure 17 : Voies de la douleurs et méthodes d'action pour leur inhibition [40] .....	43
Figure 18 : Mécanismes de douleurs et traitements envisageables [40].....	45
Figure 19 : Désacétylation du paracétamol en p-aminophenol [49].....	50
Figure 20 :Chronologie des lésions hépatiques et signes cliniques associés lors d'une intoxication au paracétamol chez l'homme, construit d'après , réalisé à l'aide de BioRender [51–53]	50
Figure 21 : Mécanisme de toxicité hépatique du paracétamol (MAPK : mitogen-activated protein kinase, JNK : c-jun N-terminal kinase), réalisé à l'aide de BioRender.....	51
Figure 22 : Paramètres hémato biochimiques après administration de paracétamol 20 mg/kg PO BID, en augmentation dans l'intervalle de référence, en baisse dans l'intervalle de référence, en augmentation hors de l'intervalle de référence, en baisse hors de l'intervalle de référence. ....	53

Figure 23 : Suivi de fréquence cardiaque (bpm), fréquence respiratoire (mpm), température rectale (°C) et traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas a (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires).....	56
Figure 24 : Suivi de fréquence cardiaque (bpm), fréquence respiratoire (mpm), température rectale (°C) et traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas b (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires).....	58
Figure 25 : Formule de calcul des valeurs u pour un test de Mann-Whitney [62] .....	65
Figure 26 : Races des chevaux ayant reçu du paracétamol dans leur protocole analgésique après consultation au CISCO entre septembre 2021 et décembre 2023 (SF : Selle Français, ONC : Origine Non Constatée, QH : Quarter Horse, TF : Trotteur Français, PSA : Pur-Sang Anglais, PRE : Pure Race Espagnol, AQPS : Autre Que Pur-Sang) .....	67
Figure 27 : Répartition des patients suivant l'âge à l'admission tous dossiers confondus (les intervalles excluent la borne inférieure et incluent la borne supérieure).....	67
Figure 28 : Répartition des patients de moins de 1 an suivant l'âge à l'admission (les intervalles excluent la borne inférieure et incluent la borne supérieure) .....	68
Figure 29 : Nombre de dossiers suivant le motif de prescription .....	73
Figure 30 : Nombre de dossiers en fonction des durées de traitement .....	75
Figure 31 : Durées d'hospitalisation .....	76
Figure 32 : Répartition des rapports durée de traitement/durée d'hospitalisation (chaque cas étant représenté par une marque) .....	77
Figure 33 : Molécules analgésiques présentes dans les protocoles de première intention .....	77
Figure 34 : Chronologie d'apparition du paracétamol dans le protocole analgésique .....	78
Figure 35 : Molécules reçues en association dans le protocole analgésique au cours de l'hospitalisation.....	78
Figure 36 : Association avec les antibiotiques.....	79
Figure 37 : Nombre de molécules antibiotiques administrées.....	79
Figure 38 : Traitements complémentaires mis en place.....	80
Figure 39 : Répartition des administrations de protecteurs gastriques .....	81
Figure 40 : Principales complications d'hospitalisations rapportées (en orange : signes systémiques évocateurs de douleurs).....	82
Figure 41 : Suivi des paramètres rénaux à l'admission et durant l'hospitalisation.....	82
Figure 42 : Mesures des GGT suivant le jour de début de traitement au paracétamol et moyenne des valeurs avant et après début de traitement. Chaque point représente une mesure, chaque couleur représente un individu. La limite des valeurs usuelles est fixée à 25 UI/L (ligne rouge discontinue). .	83
Figure 43 : Mesures des GGT suivant le jour de début de traitement au paracétamol et moyenne des valeurs avant et après début de traitement pour les chevaux présentant au moins trois mesures ...	83

Figure 44 : Moyenne et nombre de mesures de GGT inférieures ou égales et supérieurs aux valeurs de référence avant et après début de traitement au paracétamol.....	84
Figure 45 : Mesures des ASAT suivant le jour de début de traitement au paracétamol. Chaque point représente une mesure, chaque couleur un individu. La limite des valeurs usuelles est fixée à 350 UI/L (ligne rouge discontinue). .....	84
Figure 46 : Moyenne et nombre de mesures des ASAT inférieures ou égales et supérieurs aux valeurs de référence avant et après début de traitement au paracétamol.....	85
Figure 47 : Mesures des GLDH suivant le jour de début de traitement au paracétamol. Chaque point représente une mesure, chaque couleur un individu. La limite des valeurs usuelles est fixée à 10 UI/L (ligne rouge discontinue). .....	86
Figure 48 : Mesures des PAL suivant le jour de début de traitement au paracétamol. Chaque point représente une mesure, chaque couleur un individu. La limite des valeurs usuelles est fixée à 400 UI/L (ligne rouge discontinue). .....	86
Figure 49 : Nombre de dossiers par date d'admission (périodes allant du 5 de chaque mois au 5 du mois suivant) .....	87
Figure 50 : Évolution des chronologies d'apparition du paracétamol dans le protocole analgésique (les intervalles sont définies du 5 du mois au 5 du deuxième mois suivant).....	88
Figure 51 : Suivi de fréquence cardiaque (bpm), fréquence respiratoire (mpm), température rectale (°C) et traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 1 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires) .....	91
Figure 52 : Suivi de fréquence cardiaque (bpm), fréquence respiratoire (mpm), température rectale (°C) et traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 2 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires).....	95
Figure 53 : Suivi de fréquence cardiaque (bpm), fréquence respiratoire (mpm), température rectale (°C) et traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 3 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires).....	98
Figure 54 : Résultats d'analyse de l'exploration urinaire du cas 4 .....	100
Figure 55 : Suivi des traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 4 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires) .	102
Figure 56 : Suivi des traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 5 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires) .	106
Figure 57 : Suivi des traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 6 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires) ..	111
Figure 58 : Critères de Bradford Hill.....	116



## Table des tableaux

Tableau 1 : Récepteurs nociceptifs, stimuli activateurs et voies de transmission [4] .....	22
Tableau 2 : Comparaison des fibres sensibles A $\delta$ et C [3].....	22
Tableau 3 : Classe d'endocannabinoïdes et leurs liaisons aux récepteurs.....	24
Tableau 4 : Trajets des faisceaux nerveux et liaisons cérébrales topographiques [3,7].....	26
Tableau 5 : Propriétés chimiques du paracétamol [9].....	28
Tableau 6 : Synthèse des matériels et méthodes des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez le cheval adulte .....	33
Tableau 7 : Synthèse des résultats des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez le cheval adulte .....	34
Tableau 8 : Synthèse des matériels et méthodes des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez le poulain .....	35
Tableau 9 : Synthèse des résultats des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez le polain.....	35
Tableau 10 : Principaux effets secondaires décrits en médecine humaine [35].....	39
Tableau 11 : Extrait du RCP PARACETAMOL 1G COMPRIME .....	46
Tableau 12 : Extraits des RCP des spécialités humaines du DOLIPRANE.....	47
Tableau 13 : Extrait du résumé caractéristique produit (RCP) PRACETAM 20 % POUVRE ORALE POUR PORCS [45].....	48
Tableau 14 : Extrait des RCP de cinq spécialités vétérinaires européennes contenant du paracétamol .....	49
Tableau 15 : Doses toxiques rapportées chez d'autres espèces mammifères .....	52
Tableau 16 : Synthèse bibliographique de l'étude de l'efficacité du paracétamol chez le cheval .....	54
Tableau 17: Catégorisation des motifs de mise en place du paracétamol.....	61
Tableau 18 : Normes des paramètres sanguins (LabOniris) .....	63
Tableau 19 : Présentation générale de la population ; durée hospit : durée d'hospitalisation (j), durée ttt : durée de traitement au paracétamol en hospitalisation (j), durée ttt ordo de sortie : durée de traitement au paracétamol recommandée sur l'ordonnance de sortie d'hospitalisation (j), durée ttt tot : somme des durées de traitement (j), Med : médiane .....	66
Tableau 20 : Motifs de consultation et diagnostics (U : consultation d'urgence) .....	72
Tableau 21 : Recoupement des dossiers présents dans deux catégories .....	73
Tableau 22 : Interventions chirurgicales .....	75

Tableau 23 : Paramètres statistiques de répartition des durées de traitement (Q1 : valeur minimale, Q2 : deuxième quartile, Med : médiane, Q3 : troisième quartile, Q4 : valeur maximale, Moy : moyenne).....	75
Tableau 24 : Paramètres statistiques de répartition des durées d'hospitalisation (Q1 : valeur minimale, Q2 : deuxième quartile, Med : médiane, Q3 : troisième quartile, Q4 : valeur maximale, Moy : moyenne).....	76
Tableau 25 : Traitements complémentaires mentionnées dans moins de 3 dossiers.....	81
Tableau 26 : Détails des cas présentant au moins une mesure d'ASAT sanguins supérieures aux valeurs usuelles et hypothèses sur l'origine de ces augmentations .....	85
Tableau 27 : Nombre de cas et nombre moyen de cas par mois par années scolaires .....	87
Tableau 28 : Anomalies sanguines sur la prise de sang d'admission du cas 2 (valeurs de référence LabOniris) .....	92
Tableau 29 : Protocole anesthésique et analgésique pour la téno-scopie du cas 2.....	93
Tableau 30 : Protocole anesthésique et analgésique pour la réalisation de l'arthrodèse du cas 3 .....	97
Tableau 31 : Extrait des analyses sanguines préopératoires du cas 4 .....	99
Tableau 32 : Analyse urinaire préopératoire du cas 4.....	99
Tableau 33 : Protocole anesthésique et analgésique pour la réalisation de l'arthroscopie du cas 4.....	101
Tableau 34 : Classement des complications suivant leur relation de causalité avec l'administration de paracétamol suivant les critères de temporalité et de cohérence de Hill .....	117

## Liste des abréviations

CISCO : Centre international de la santé du cheval d'oniris

COX : cyclo-oxygénases

PGE2 : prostaglandines E2

CGRP : *calcitonin gene-related peptide* (péptide calcitonine génétique)

AEA : anandamide

APAP : acétyl paraminophénol

CB : cannabionide

SNP : système nerveux central

SNC : système nerveux périphérique

CYP2E1 : cytochrome P450 2E1

NAPQI : N-acetyl-p-benzoquinoneimine

FAAH : *fatty acid amide hydrolase* (hydrolase des amides d'acides gras)

AM404 : N-(4-Hydroxyphenyl)-5Z,8Z,11Z,14Z-eicosatetraenamide

AUC : *area under the curve* (aire sous la courbe)

C max : concentration maximale

T 1/2 : temps de demi-résidence

T max : temps correspondant au C max

Cl : clairance

Vd : volume de distribution

MRT : *mean time of residence* (temps moyen de residence)

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AIS : anti-inflammatoire stéroïdien

TRPV : *transient receptor potential cation channel V1* (canaux calcium V1)

AMM : autorisation de mise sur le marché

IASP : Association Internationale pour l'Étude de la Douleur

CRI : *constant rate infusion* (perfusion à débit constant)

Bpm : battements par minute

Mpm : mouvements par minute

IV : intra-veineux

PO : per os

SID : *semel in die* (une prise par jour)

BID : *bis in die* (deux prises par jour)

TID : *ter in die* (trois prises par jour)

Q4h : *quaque 4 hora* (toutes les 4 heures)

Q8h : *quaque 8 hora* (toutes les 8 heures)

PAL : phosphatases alcalines

ASAT : aspartates aminotransférases

GGT : gamma-glutamyltranspeptidase

GLDH : glutamate déshydrogénase

## INTRODUCTION

En 1893, Joseph von Mering, médecin prussien, synthétise pour la première fois le N-acétyl-p-aminophenol, aussi connu sous le nom d'acétaminophène ou paracétamol. La même année, le médicament est mis sur le marché comme antipyrétique ce qui en fait l'une des plus anciennes molécules toujours commercialisées. Il remplace dans un premier temps la phénacétine puis en partie l'aspirine, décriées pour leurs effets secondaires marqués, notamment sur la coagulation et le système digestif. Aujourd'hui les spécialités contenant la molécule font partie des médicaments les plus consommés dans de nombreux pays autour du globe. Son marché est estimé à 9,8 milliards de dollars aux États-Unis et connaît une croissance constante depuis des décennies [1].

Cependant, malgré la popularité sans conteste de cette molécule et son ancienneté, de nombreuses zones d'ombre persistent. À l'origine classé comme anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), des études contredisent rapidement cette hypothèse. En effet, le paracétamol n'inhibe que très partiellement les cyclo-oxygénases, contrairement aux autres molécules de cette famille (flunixin méglumine, phénylbutazone, firocoxib...) En dépit des nombreuses publications et des multiples hypothèses étudiées, le mécanisme d'action de cet analgésique inclassable reste partiellement irrésolu.

Si la médecine humaine intègre rapidement le paracétamol dans la gestion analgésique, la médecine vétérinaire reste en retrait. À l'image de la prudence inhérente à notre discipline, les premières utilisations sont documentées plusieurs décennies plus tard. Les praticiens restent d'autant plus réticents à l'emploi de la molécule qu'elle est démontrée toxique chez le chat, y compris à faible dose. Malgré tout, l'acétaminophène entre progressivement dans les prescriptions vétérinaires, jusqu'à sa commercialisation dans l'espèce porcine puis canine.

En pratique équine, les premiers essais étant récents, les praticiens ne peuvent se reposer sur des données expérimentales aussi complètes qu'en médecine humaine, ou même dans d'autres espèces animales. L'objectif de cette thèse est d'apporter une première vision de l'utilisation de paracétamol chez le cheval en se basant sur les cas présentés au Centre International de la Santé du Cheval d'Oniris (CISCO), département équin du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Oniris Vet Agro Bio Nantes.

Après une revue bibliographique des voies et des médiateurs de la douleur il sera présenté une synthèse des hypothèses de mécanismes de fonctionnement du paracétamol.

Cette étude rétrospective a également pour ambition d'analyser les comptes-rendus et archives de l'institution afin de dégager des tendances de prescriptions, et éventuellement de répertorier des effets secondaires à l'utilisation de la molécule d'intérêt.

## PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

## I) Rappels physiologiques sur la douleur

### 1. Terminologie

La douleur est définie comme « une sensation désagréable et l'expérience émotionnelle qui lui est associée à la suite d'une atteinte tissulaire réelle ou potentielle. » L'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (IASP) [2] souligne qu'elle est, en médecine humaine mais également en médecine vétérinaire, un ressenti individuel. Ainsi, contrairement à la nociception, elle ne peut être inférée entièrement à une activité sensorielle neuronale.

La nociception, quant à elle, est « le processus de codage neuronal d'un stimulus nocif ». Ce processus peut être, ou non, associé à la douleur.

L'utilisation de paracétamol vise à réduire la douleur en influant sur la nociception. L'objectif premier étant donc d'assurer une analgésie satisfaisante. L'analgésie étant définie comme « *une absence de douleur en réponse à un stimulus que devrait normalement provoquer de la douleur* ».

### 2. Les voies de la douleur

#### a. Genèse

Les voies de la douleur sont mises en action en réponse à un stimulus nociceptif. Il peut être à l'origine d'une dépolarisation des neurones sensoriels directe, par exemple en cas de brûlure, ou indirecte, via des substances algogènes (phospholipides, acide arachidonique, prostaglandines, bradykinines, histamine...).

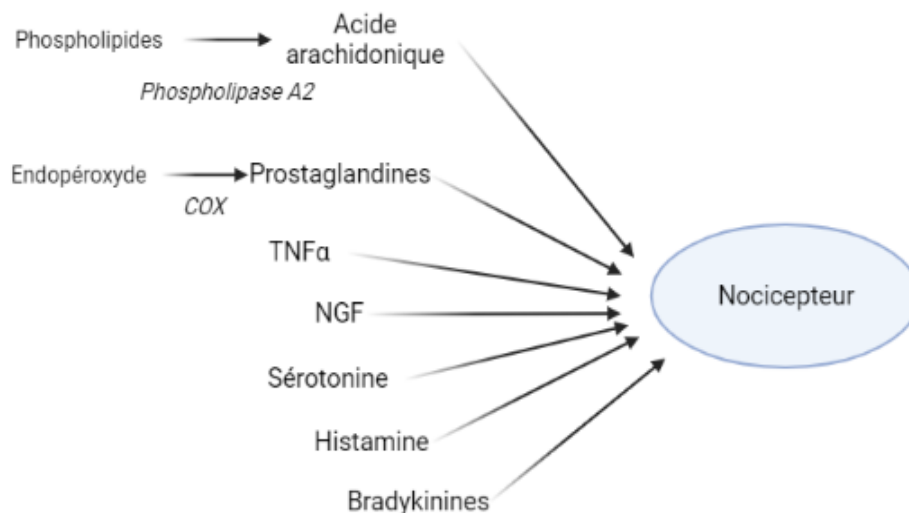


Figure 1 : Substances algogènes, réalisé à l'aide de BioRender

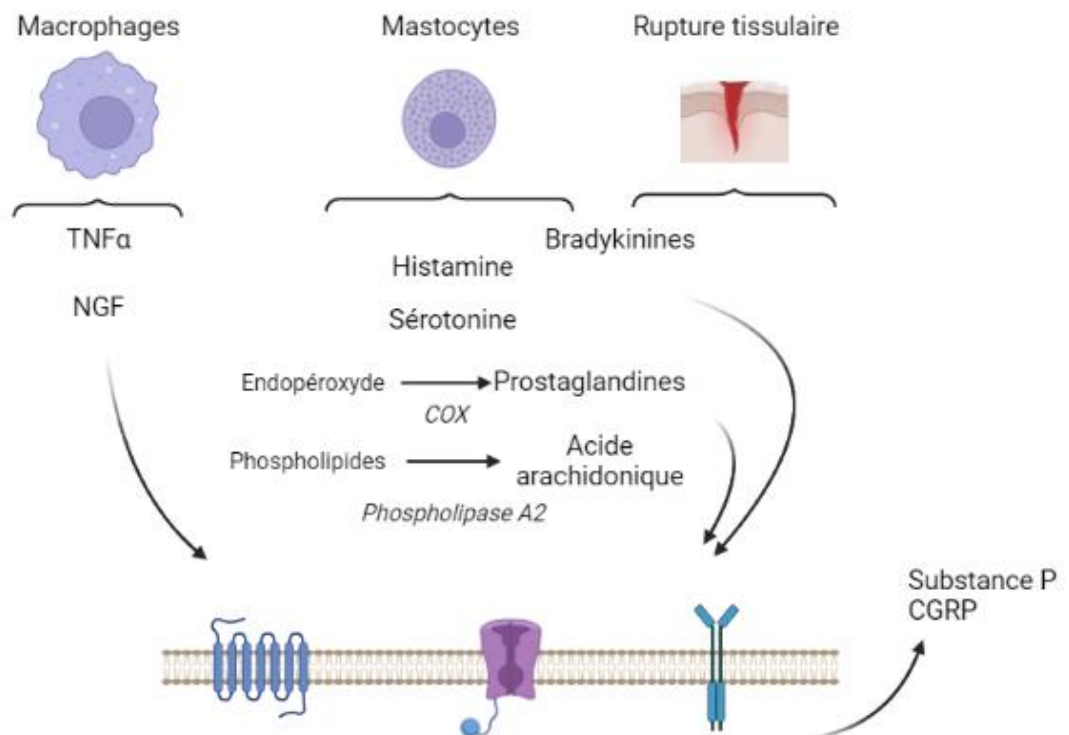


Figure 2 : Origines des substances algogènes activatrices des nocicepteurs, adapté de *Nociception and Pain*, réalisé à l'aide de BioRender

Le stimulus active une extrémité libre d'un neurone sensoriel appelée nocicepteur. Il existe plusieurs catégories de nocicepteurs, ayant chacune leur spécificité de sensibilité et des voies de transmission différentes.

Ces récepteurs sont habituellement classés en trois catégories : mécanorécepteurs, récepteurs polymodaux et « nocicepteurs silencieux ».[3]

- Les **mécanorécepteurs** sont sensibles aux actions mécaniques modérées à sévères. Ils produisent un signal électrique dont la fréquence des potentiels d'actions est proportionnelle à l'intensité du stimulus.
- Les **récepteurs polymodaux** sont activés par des contraintes mécaniques, chimiques ou thermiques intenses. La dépolarisation qui en résulte est proportionnelle à l'intensité du stimulus.
- Les **nocicepteurs silencieux** ne sont sensibles, en conditions physiologiques, qu'à des stimuli thermiques. Une sensibilisation mécanique de ces récepteurs peut néanmoins être observée en cas d'inflammation ou de dommage tissulaire.



Type de récepteurs		Sensibilité
TRP : transient receptor potential, ion-channel (canaux ioniques non sélectifs Na, Ca, Mg)	TRPV (vanilloïdes)	Polymodal : Thermosensible Chimiosensible (prostaglandines, bradykinines...)
	TRPM (melastine)	Thermosensible (froid)
	TRPA (ankyrin)	Polymodal : Thermosensible Chimiosensible (cinnamaldehyde, cannabinoïdes, menthol)
TREK : mecano-gates, potassium-channel (canaux potassiques)	TREK1	Polymodal : Thermosensible Chimiosensible
	TREK2	Mécanorécepteur
	TRAAK	Polymodal : Thermosensible

Tableau 1 : Récepteurs nociceptifs, stimuli activateurs et voies de transmission [4]

#### b. Transmission

Après la dépolarisation, le signal est transmis via les fibres neuronales sensibles. Ces fibres primaires sont classées en deux catégories principales : les fibres A $\delta$  (dont il existe deux sous-types, I et II) et les fibres C. Les fibres A $\delta$  sont également activées par des stimuli non nocifs. Il existe par ailleurs des fibres A $\beta$ , sensibles mais entièrement non nociceptives. Il est important de noter que toutes les fibres C ne sont pas nociceptives. De plus, celles-ci peuvent être divisées en deux catégories : peptidergiques et non peptidergiques. Les fibres peptidergiques libèrent des peptides, tels que la substance P et le CGRP (calcitonin gene-related peptide), tandis que les fibres non peptidergiques codent pour le récepteur c-Ret.[3]

	Type A $\delta$	Type C
Nocicepteurs associés	Mécanorécepteurs Nocicepteurs silencieux	Récepteurs polymodaux Nocicepteurs silencieux
Myélinisées	Oui	Non
Stimulus activateur	Nocif ou non	Intense
Vitesse de conduction	Rapide (5-30m/s)	Lente (~0.5m/s)
Douleur ressentie	Vive	Prolongée, sourde

Tableau 2 : Comparaison des fibres sensibles A $\delta$  et C [3]

La propagation du potentiel d'action le long des fibres neuronales se fait par l'activation de canaux calciques, sodiques et potassiques. Il est soutenu dans la littérature que les canaux sodiques (Na 1.7–1.9) seraient les plus sollicités lors de la transmission des signaux nociceptifs. [5,6]

### c. Première jonction synaptique

Chacune des fibres passe dans le ganglion de la racine dorsale des nerfs vertébraux segmentaires avant d'arriver dans la corne dorsale de la moelle épinière où se trouve la première jonction synaptique. À cette occasion, des substance endogènes sont libérées, et transmettent un signal vers la cellule post-synaptique (comme le calcium) ou bien, en réponse, de la cellule post-synaptique à la cellules pré-synaptique (comme les endocannabinoïdes). La première jonction synaptique est également un lieu de contrôles, conduisant à l'amplification ou la diminution du signal.

#### i. Corne dorsale

Les différentes catégories de fibres nerveuses ont des points d'encrage spécifiques dans la corne dorsale de la moelle épinière. Ces zones sont appelées « lamina ». Chacune est reliée à une ou plusieurs régions de l'encéphale.

Lamina I	A $\delta$ C peptidergiques
Lamina II (Substance gélatineuse)	C peptidergiques C non peptidergiques Interneurones expriment la protéine kinase C (PKC)
Lamina III	A $\beta$ (stimulation inoffensive)
Lamina IV	A $\beta$ (stimulation inoffensive)
Lamina V	A $\delta$ (monosynaptique) A $\beta$ (monosynaptique) C (polysynaptique)

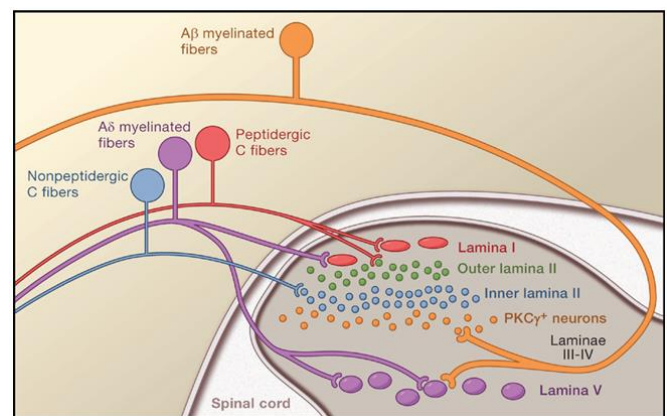


Figure 3 : Connection des fibres neuronales afférentes avec la moelle épinière [5]

#### ii. Endocannabinoïdes

De nombreuses substances endogènes sont produites lors du passage du signal dans la corne dorsale. Par exemple, lors d'inflammation ou de lésion nerveuse, les cellules de la corne dorsale transcrivent en grande quantité des cyclooxygénases-2 (COX-2), principalement sous l'action de l'interleukine  $\beta$ . Ceci conduit à la formation de prostaglandines PGE2.

Un deuxième exemple est la synthèse de novo d'endocannabinoïdes dans la fente synaptique à partir d'acide arachidonique. Les composants de cette famille, dont les représentants principaux sont l'anandamide (AEA), le 2-arachi-donoyleglycerol (2-AG) et le palmitoylethanolamide, se fixent sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2.



Figure 4 : Récepteurs cannabinoïdes et leur ligands, réalisé à l'aide de BioRender

	CB1	CB2
Anandamide (AEA)	X	X
2-arachi-donoyleglycerol (2-AG)	X	X
Palmitoylethanolamide		X

Tableau 3 : Classe d'endocannabinoïdes et leurs liaisons aux récepteurs

L'arrivée d'un potentiel d'action dans la cellule pré-synaptique, entraîne la libération de calcium dans la fente synaptique qui passe dans la cellule post-synaptique via les canaux ioniques voltage dépendants. Cette entrée de calcium permet la synthèse d'AEA à partir de phosphatidyl-ethanolamine et phosphatidyl-choline par la N-acétyl-transférase. L'endocannabinoïde est ensuite libéré dans la fente synaptique par la cellule post synaptique et se fixe sur les récepteurs CBR de la cellule pré-synaptique. Le signal qui en résulte bloque l'entrée de calcium et interrompt la transmission du signal.

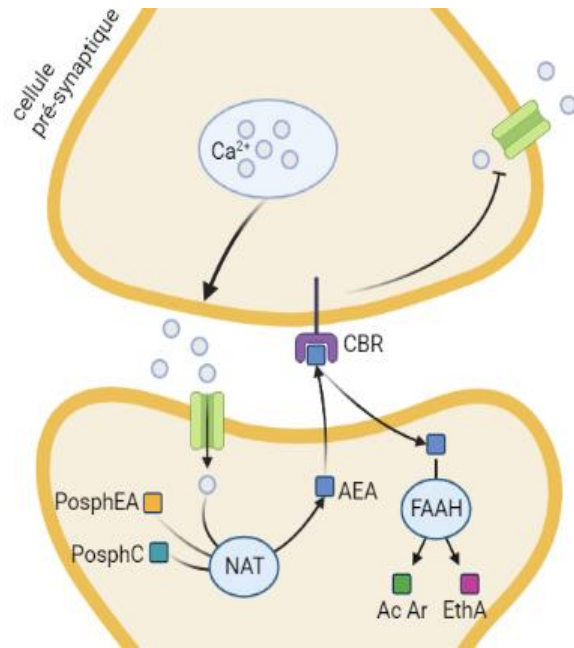


Figure 5 : Synapse cannabiniergique (CBR : récepteur cannabiniergique, PosphEA : phosphatidyl-ethanolamine, PosphC : phosphatidyl-choline, NAT : N-acétyl-transférase, AEA : anandamide, FAAH : fatty acid amide hydrolase, Ac AR : acide arachidonique, EthA : éthanolamni), adapté de [5], réalisé à l'aide de BioRender

### iii. Gate control

Lors de son arrivée dans la corne dorsale, le message nerveux est soumis à un premier contrôle spinal. Si un stimulus nociceptif est perçu parallèlement à un stimulus non nociceptif, ce dernier active un interneurone inhibiteur interférant avec le message douloureux. Il s'agit du « gate-control ». Ce phénomène de modulation est mis en application lorsque l'on « frotte » une zone douloureuse par exemple.

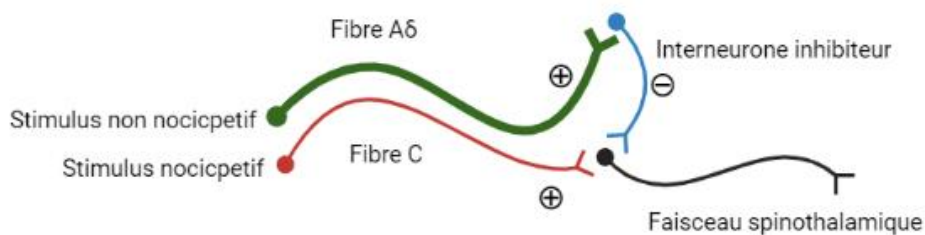


Figure 6 : Gate-control, réalisé à l'aide de BioRender

#### d. Neurones de second ordre

Ces neurones se regroupent en faisceaux, qui se projettent dans différentes zones de l'encéphale, aussi bien ipsi-latéralement que contra-latéralement. Cette distribution en maille est à l'origine de nombreux rétrocontrôles qui, une nouvelle fois, atténuent ou amplifient le signal.

Origine	Faisceau	Projection
Lamina I et V	Spinothalamique	Thalamus
Lamina VII et VIII	Spinoréticulaire	Formation réticulaire Thalamus
Lamina I, IV, V et VI	Spino-mésencéphalique	Substance grise périaqueducule (PAG) Hypothalamus Système limbique

Tableau 4 : Trajets des faisceaux nerveux et liaisons cérébrales topographiques [3,7]

L'information est alors intégrée dans plusieurs régions de l'encéphale, y compris dans la formation réticulaire.

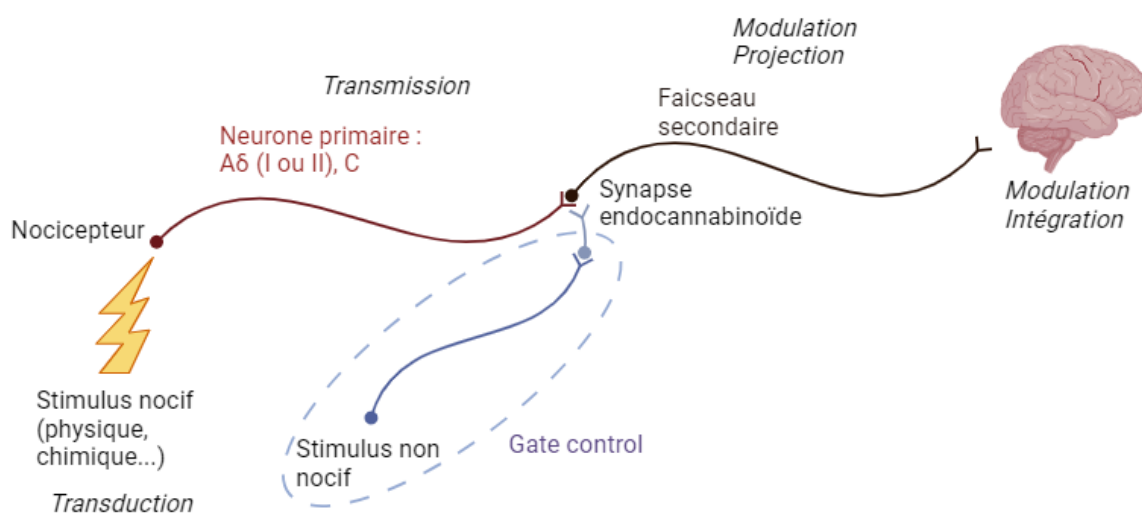


Figure 7 : Synthèse du trajet de l'information nerveuse vers le cerveau, réalisé à l'aide de BioRender

#### e. Intégration centrale

Lors de son passage par la corne dorsale, le signal est donc transmis à une seconde fibre neuronale. Ce neurone transmetteur conduit le signal le long du faisceau spinothalamique vers le thalamus ainsi que vers plusieurs noyaux mésencéphaliques. Une première intégration a lieu dans le thalamus, puis l'information est envoyée vers les sites corticaux et l'amygdale, où a lieu une seconde intégration. Le signal est enfin relayé au thalamus et redescend le long du funiculus dorsolatéral vers la corne dorsale, recevant sur le trajet les messages en provenance des noyaux mésencéphaliques. [8]

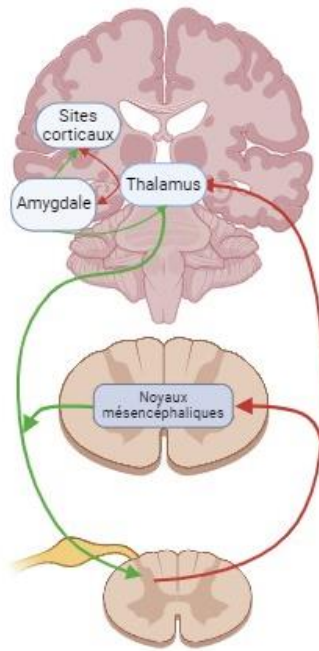


Figure 8 : Intégration centrale de la douleur, adapté de [8], réalisé à l'aide de BioRender

*Un stimulus passe sous plusieurs formes (mécanique, chimique, électrique...) au cours de son trajet le long des voies nerveuses. Il est intégré et modulé à plusieurs reprises, par des mécanismes du système nerveux périphérique (SNP) et du système nerveux central (SNC). L'ensemble de ces phénomènes est à l'origine de la douleur ressentie. L'action du paracétamol sur ces mécanismes sera étudié dans la partie suivante.*

### 3. Pharmacocinétique du paracétamol

#### a. Données théoriques

##### i. Résorption

La résorption est l'étape par laquelle un xénobiotique pénètre dans la circulation sanguine. Elle est précédée, lors de l'administration par voie orale, d'une étape de dissolution. Les études de quantification de l'absorption se basent sur une classification des xénobiotiques en classes (BCS) selon leurs capacités théoriques à franchir la barrière intestinale en fonction de leurs propriétés physico-chimiques comme l'état d'hydratation, la taille ou l'arrangement des molécules. Le paracétamol, de nom chimique acétyl paraminophénol, est un composé modérément liposoluble, acide faible, de pKa élevé, ce qui en fait une espèce totalement ionisée en conditions physiologiques (comme dans le milieu acide de l'estomac). Sa dissolution est quasi complète. [9] La résorption se fait en grande partie dans le petit intestin et plus particulièrement un niveau du duodénum.

Lors d'administration par voie veineuse, la résorption est totale et quasi immédiate.

M = 151.2 g/mol
pKa = 9,5 à 25 °C
log P = 0.5

Tableau 5 : Propriétés chimiques du paracétamol [9]

Lorsque le principe actif passe par le foie via la circulation porte après absorption digestive avant d'atteindre la circulation générale, on dit qu'il subit « l'effet premier passage ». Lors de l'administration d'acétyl paraminophénol (APAP, ou acétaminophène) chez le cheval, ce phénomène reste très limité, particularité de cette espèce. [9]

### ii. Distribution

Les xénobiotiques circulent dans l'organisme sous forme libre et sous forme liée. On définit le taux de fixation aux protéines comme le rapport :

$$\% \text{ fixation} = \frac{[\text{liée}]}{[\text{libre}] + [\text{liée}]} \times 100$$

Ce rapport est fonction de la nature du xénobiotique, de l'espèce, de la saturation des protéines de transport et de facteurs pathologiques. La forme liée est une forme de stockage de la molécule, non active et non métabolisable. Le taux de fixation aux protéines étant dépendant de nombreux facteurs, le calcul théorique est complexe. Ces valeurs sont donc déterminées par les études cliniques et essais *in vivo*.

Le passage de la barrière hémato-méningée se fait par diffusion simple. Le SNC étant très riche en lipides, seuls les composés liposolubles, dont fait partie le paracétamol, franchissent cette membrane. La diffusion y est très rapide, du fait de la vascularisation importante dans cette région.

### iii. Biotransformations

Lors du passage dans le foie, principal lieu des biotransformations, les xénobiotiques subissent une métabolisation, classiquement divisée en deux étapes : des réactions de dégradation (phase I) et des réactions de conjugaison (phase II).

Les trois voies principales de métabolisation du paracétamol sont ainsi la glucuroconjugaison, la sulfoconjugaison et l'oxydation. Les deux premières sont des réactions de phase II ajoutant un groupement acide glucuronique ou sulfotrioxide respectivement. Les métabolites formés sont inactifs. L'oxydation est une réaction de phase I faisant entrer en jeu l'action d'un cytochrome P450 (CYP2E1).

Elle produit la N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI), ligand des récepteurs ankyrine 1. Cette dernière réaction produit également des ions superoxydes.

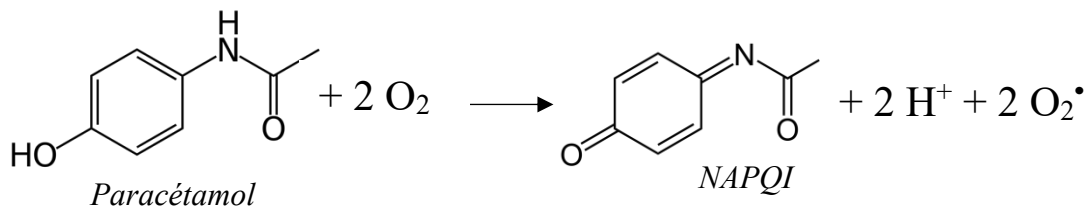


Figure 9 : Réaction semi-développée de l'oxydation du paracétamol en NAPQI

Au cours d'une quatrième voie métabolique, le paracétamol est désacétylé en p-aminophénol (ou para-aminophénol). [11] Cette réaction a lieu majoritairement dans le foie, mais elle a été décrite dans tout type de tissu. [12] Le p-aminophénol franchit ensuite la barrière hémato-méningée pour être hydrolysée par l'hydrolase des amides d'acides gras (FAAH) pour former le N-(4-Hydroxyphényl)-5Z,8Z,11Z,14Z-eicosatetraenamide (AM404).

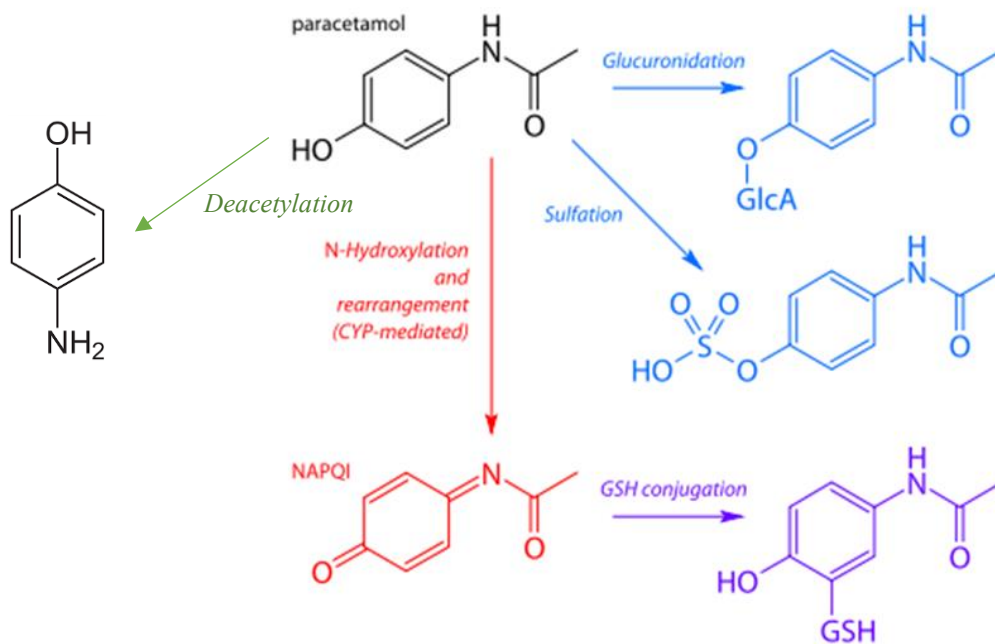


Figure 10 : Voies de métabolisation du paracétamol, adapté de [10]



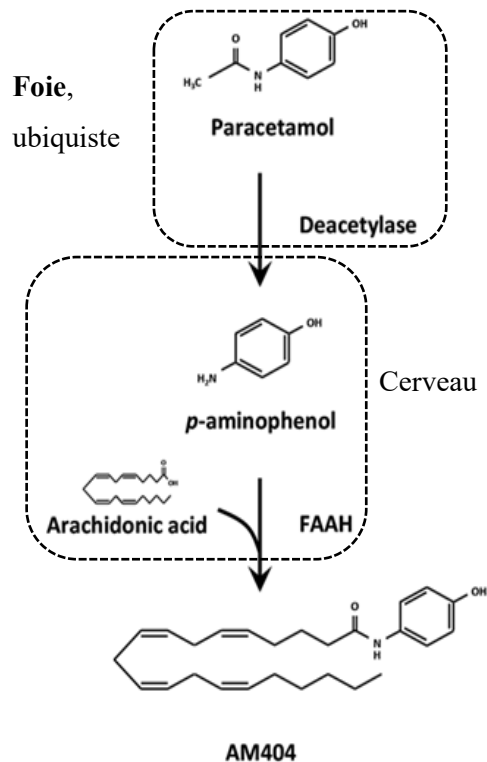


Figure 11 : Métabolisation du paracétamol en AM404 et NAPQOI, adapté de [11], réalisé à l'aide de BioRender

#### iv. Élimination

$$\text{Clairance rénale} = \text{Volume de distribution} \times \text{constante d'élimination}$$

L'élimination de l'APAP et de ses métabolites est rénale. La clairance est le paramètre permettant de quantifier cette élimination. Chez le cheval, la clairance du paracétamol est relativement faible. [9] Ceci est explicable notamment par le fort ratio de liaison aux protéines (proche de 50% [9]). C'est donc une espèce chez laquelle les taux moyens de résidence et temps de demi-élimination sont relativement élevés.

#### b. Études cliniques

Dans cette partie sont regroupées les études ayant publié des résultats sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'acétaminophène.

- Engelking, L.R. *et al.* (1987) 'Pharmacokinetics of antipyrine, acetaminophen and lidocaine in fed and fasted horses', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* [12]
- Mercer, M.A. *et al.* (2020) 'Pharmacokinetics and safety of repeated oral dosing of acetaminophen in adult horses', *Equine Veterinary Journal* [13]

- Mercer, M.A. *et al.* (2024) 'Pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of acetaminophen (paracetamol) in adult horses with naturally occurring chronic lameness', *Equine Veterinary Journal* [14]
- Neirinckx, E. *et al.* (2010) 'Species comparison of oral bioavailability, first-pass metabolism and pharmacokinetics of acetaminophen', *Research in Veterinary Science* [9]

Les études concluent à des résultats similaires, ceci, bien que certaines valeurs varient grandement peut être du fait d'une grande variabilité interindividuelle (Tableau 7 et Tableau 9, représentation graphique en Annexe 2 et Annexe 3) Tableau 9 : Synthèse des résultats des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez le polain. Ces variations pourraient être expliquées par le mécanisme d'absorption du paracétamol dans l'intestin grêle. En effet, le taux de remplissage de l'estomac et la vidange gastrique influent grandement l'absorption.

Lors d'administration répétées, aucune accumulation n'a été démontrée mais les AUC et MRT augmentent de façon significative (Figure 12, Figure 13).

La concentration minimale efficace est comprise entre 10 et 20 µg/ml chez l'homme. [15] Dans ces études, la concentration plasmatique reste supérieure à 10 µg/ml durant moins de 2h. Or, il a été rapporté des effets sur des durée supérieures (cf. infra), avec administration au même dosage. Cela implique que la concentration efficace serait bien inférieure dans l'espèce équine, bien que des concentrations entre 8 et 12 µg/ml aient été mentionnées dans la littérature. [16]

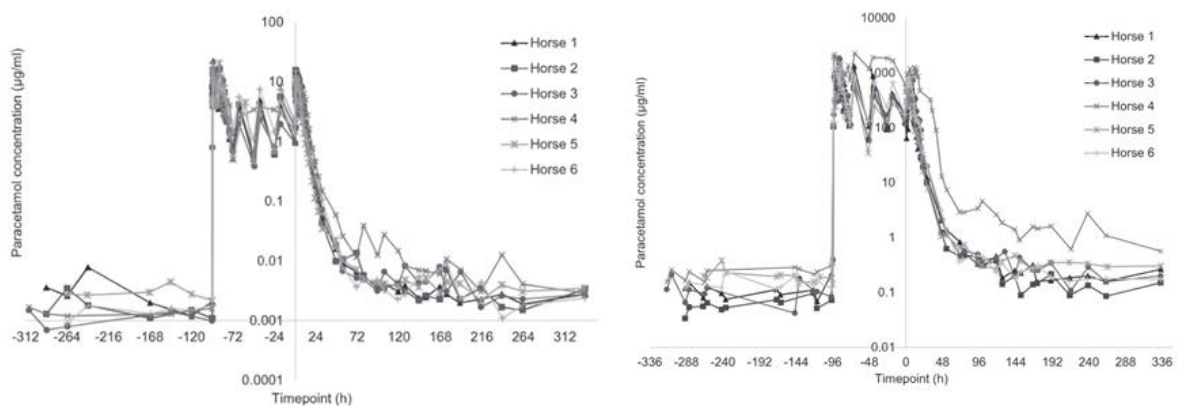


Figure 12 : Concentration plasmatique (gauche) et urinaire (droite) en APAP pendant l'administration de 20 mg/kg PO BID 9 jours [13]

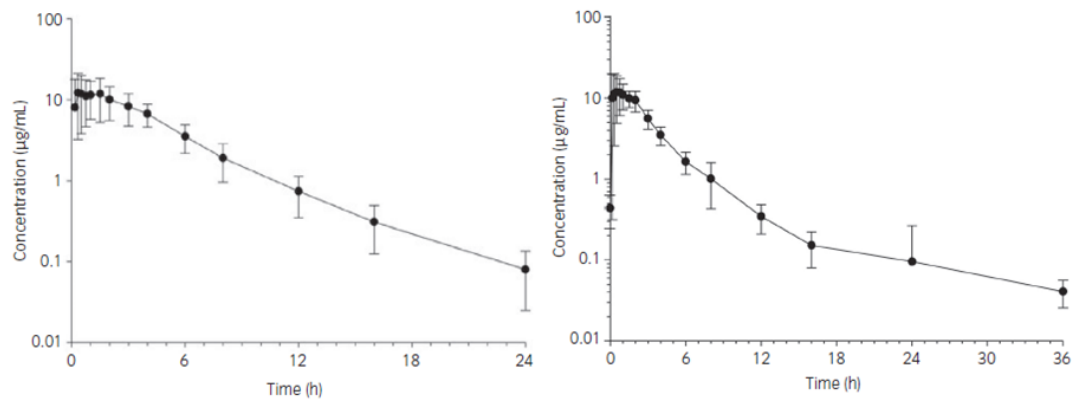


Figure 13 : Concentration plasmatique en APAP après administration de 20 mg/kg (gauche) et après dernière prise de 20 mg /kg PO BID 9 jours (droite)[13]

Étude	Objectif	Nombre de patients	Age	Poids	Dose/ voie d'administration	Durée de traitement
<b>Engelking et al. 1987 [12]</b>	Comparaison des pharmacocinétiques humaines et équinés	3 juments (races mixtes)		415 – 535 kg	10 mg/kg	Dose unique
		3 patients	Adultes	59 – 102 kg	650 mg (6,4 – 9 mg/kg)	
<b>Neirinckx et al. 2010 [9]</b>	Comparaison des pharmacocinétiques inter espèces	3 animaux			20 mg/kg PO	Dose unique
<b>Pesko et al. [17]</b>	Pharmacocinétique lors d'administrations répétées	6 PS (3 hongres, 3 juments)	4 – 7 ans	450 – 600 kg	20 mg/kg PO BID	9 jours
<b>Mercer et al., 2019 [13]</b>	Pharmacocinétique et sureté lors d'administration répétée	8 hongres PS	5–11 ans	450 - 571 kg	20 mg/kg PO BID	Dose unique ou 14 jours
<b>Mercer et al., 2021 [18]</b>	Pharmacocinétique et efficacité lors de boiterie induite	9 juments avec boiterie induite	14 – 23 ans	450 - 571 kg	20 mg/kg PO ou 30 mg/kg PO	Dose unique
<b>Mercer et al., 2023 [19]</b>	Pharmacocinétique et efficacité lors d'endotoxémie induite	8 chevaux (LPS 35 ng/kg IV)	8 – 15 ans	450 - 571 kg	30 mg/kg PO	Dose unique
<b>Mercer et al., 2023 [14]</b>	Pharmacocinétique et efficacité lors de boiterie chronique naturelle	12 chevaux	> 1 an		30 mg/kg PO BID	21 jours

Tableau 6 : Synthèse des matériels et méthodes des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez le cheval adulte

		<b>C<sub>max</sub></b> (µg/ml)	<b>T<sub>max</sub></b> (h)	<b>T<sub>1/2 β</sub></b> (h)	<b>AUC</b> (µg h/mL)	<b>MRT</b> (h)	<b>Cl</b> (ml/min/kg)	<b>Vd</b> (ml/kg)	
<b>Engelking et al. 1987</b> [12]				1,97 ± 0,47	34,95 ± 4,82		4,8 ± 0,6	829 ± 246	
<b>Neirinckx et al. 2010</b> [9]	IV			4,30 ± 0,89	49,12 ± 7,52	3,28 ± 0,38			
	PO	14,44 ± 1,95	0,61 ± 0,27	3,97 ± 0,41	44,38 ± 9,00	4,46 ± 0,35			
<b>Pesko et al.</b> [17]	Plasma	19,15 ± 3,6	0,65 ± 0,4 T <sub>max 2</sub> = 1,47 ± 0,45	4,5 ± 1,5					> LLOQ > 2 semaines
	Urine	1575 ± 710	2,21 ± 1,0						
<b>Mercer et al., 2019</b> [13]	Dose unique	16,61 ± 7,48	1,35 ± 1,69	2,78 ± 0,60	63,01 ± 15,58	4,26 ± 1,24			
	Multidose	15,85 ± 6,64	0,99 ± 0,86	3,99 ± 0,69	45,69 ± 11,74	3,59 ± 1,29			
<b>Mercer et al., 2021</b> [18]	20 mg/kg	20,01 ± 9,31	0,66 ± 2,87	3,5 ± 1,76	115,7 ± 42,2	3,26 ± 0,84	2,96 ± 1,2	850 ± 410	
	30 mg/kg	30,02 ± 22,61	0,43 ± 0,37	5,3 ± 3,7	206,6 ± 52,2	3,28 ± 0,65	2,5 ± ,96	1020 ± 515	
<b>Mercer et al., 2023</b> [19]		13,97 ± 4,5	0,65 ± 0,25	3,11 ± 0,4	61,38 ± 18,71	4,31 ± 0,82	8,14 ± 2,0	2,19 ± 0,54	
<b>Mercer et al., 2023</b> [14]	7 jours	20,83 ± 10,25	0,40 ± 0,22	2,95 ± 0,62	92,27 ± 28,09	3,72 ± 0,79	5,42 ± 1,98	1,36 ± 0,54	
	21 jours	17,33 ± 6,91	0,67 ± 0,26	4,64 ± 3,56	100,1 ± 44,11	3,85 ± 1,01	5,00 ± 1,50	1,65 ± 0,72	Ratio d'accumulation = 1,02

*Tableau 7 : Synthèse des résultats des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez le cheval adulte*

Étude	Objectif	Nombre de patients	Age	Poids (kg)	Dose/ voie d'administration	Durée de traitement
Gold 2022 [20]	Pharmacocinétique à trois doses	6 QH	4 semaines	66,5 – 130,5	10 mg/kg PO	Dose unique
			8 semaines	71,8 – 140	20 mg/kg PO	
			12 semaines	90 – 120	40 mg/kg PO	
Gold 2023 [21]	Pharmacocinétique à deux doses	8 QH	7 – 9 jours	41 – 65,5	20 mg/kg PO 40 mg/kg PO	Dose unique
Faivre 2023 [22]	Pharmacocinétique lors d'administrations répétées	12 (races mixtes)	5 – 6 jours	49 – 71	40 mg/kg PO BID 60 mg/kg PO BID	14 jours

Tableau 8 : Synthèse des matériels et méthodes des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez le poulain

		Tmax (h)	Cmax (µg/ml)	T1/2 β (h)	AUC (µg h/mL)	AUC /dose	Cmax/dose
Glod 2022 [20]	10 mg/kg PO	1,8 (1,1-2,8)	4,4 (1,8-0,51)	2,6 (1,4–3,4)	25 (11-32)	2,5 (1,14-3,2)	0,44 (0,18-0,51)
	20 mg/kg PO	1,9 (0,95-3,4)	6,3 (2,6-12,6)	2,8 (2,05–3,9)	41 (22-74)	2 ( 1,1-3,7)	0,31 (0,13-0,63)
	40 mg/kg PO	2,3 (1,8-4,2)	14 (7,3-18)	2,7 (2,4–7,4)	105 (82-142)	2,6 (2,1-3,6)	0,35 (0,18-0,45)
Gold 2023 [21]	20 mg/kg PO	10,5 (0,5–2)	12 (7,9–17,4)	9 (6–14)	76 (46–100)	3,8 (2,2–5)	0,6 (0,4–0,9)
	40 mg/kg PO	1 (1–2)	14 (11–18)	6 (4–7)	123 (79–160)	3 (2–4)	0,4 (0,3–0,5)
Faivre 2023 [22]	40 mg/kg PO BID	0,5 (0,5–1)	23 (19–27)		100 (82–120)	2,5 (2,05–3,0)	0,58 (0,48–0,55)
	60 mg/kg PO BID	0,1 (0,5-2)	28 (22-23)		128 (120-168)	2,1 (2-2,8)	0,46 (0,36-0,53)

Tableau 9 : Synthèse des résultats des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez chez le polain

*Les données de la littérature sur la pharmacocinétique du paracétamol sont nombreuses et les variations inter-études sont majeures. Certains auteurs concluent à une grande variabilité inter-individuelle, rendant l'extrapolation et la synthèse complexe voire peu pertinente.*

#### 4. Mécanisme d'action

##### a. Hypothèses historiques

Les premières hypothèses concernant les mécanismes d'action de l'APAP le classaient dans la catégorie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), supposant que son effet analgésique soit principalement dû à une inhibition des enzymes cyclo-oxygénases (COX 1 et COX 2). Ces enzymes interviennent en effet dans la formation de prostaglandines à partir d'acide arachidonique. [23]

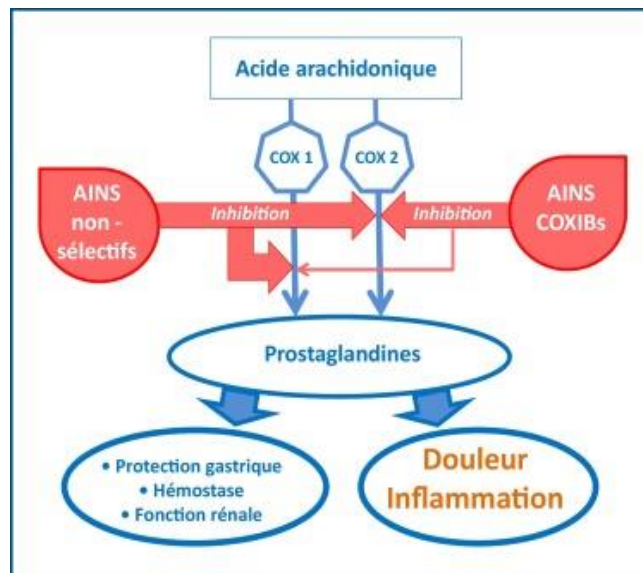


Figure 14: Action des AINS dans la cascade métabolique des prostaglandines[23]

Cependant, les études démontrent que l'effet clinique résultant de l'interaction de l'APAP avec l'action peroxydase de ces enzymes reste très modéré et ne peut, à lui seul, expliquer l'effet analgésique de la molécule.[24] De plus, cet effet a été observé y compris en contexte non inflammatoire, suggérant l'implication d'au moins un autre mode d'action.[11]

Il a été suspecté une action sur une isoenzyme COX 3, mais cette protéine n'étant pas présente chez l'homme, les mécanismes d'actions n'ont pas été étudiés plus avant.

## b. Hypothèses actuelles

### i. Récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes

AM404 est un analogue de l'anandamide (AEA), ligand des récepteurs cannabinoïdes CB1. Il a été démontré que l'AM404 inhibe la dégradation et la recapture de l'AEA sans pour autant établir que cette action soit liée à la voie analgésique impliquant les récepteurs CB1. En effet, si la compétition entre AM404 et AEA est connue de par plusieurs études [25], il semblerait que les concentrations cérébrales en endocannabinoïdes ne soient pas affectées par l'administration de paracétamol. [26]

L'AM404 est également un activateur des récepteurs cérébraux TRPV1. Or, l'activation de ces derniers est connue pour son effet analgésique.[26] Cette voie est utilisée par exemple lors de l'administration de cannabidiol (principe actif du cannabis) ou bien de la dipyronne (antipyrétique agissant également sur les récepteurs CB1). Elle donne au paracétamol son action centrale sur le long terme.

En parallèle de cette action centrale, il est suspecté une interaction avec les récepteurs TRPV1 des extrémités terminales des fibres C (mais pas des fibres A $\delta$ ) de la corne dorsale de la moelle épinière.[27] Les mêmes effets ont pu être observés sur les récepteurs CB1 pour des concentrations plus élevées en AM404.

### ii. Canaux calciques 3.2

Les canaux calcium 3.2 (Cav3.2) jouent un rôle important dans la nociception. Plusieurs composés dérivés de l'acide arachidonique (tel que l'AEA) interagissent avec ces protéines, ce qui explique en partie leur action analgésique. Or, l'AM404 étant un métabolite arachidonique du paracétamol. Il a été mis en évidence une action de cette molécule sur les canaux calciques cérébraux, mais pas sur les canaux périphériques. Cependant, les résultats mesurés sont moindres. En effet, la première cible de l'AM404 est TRPV1, lui-même activé par Cav3.2.[11]

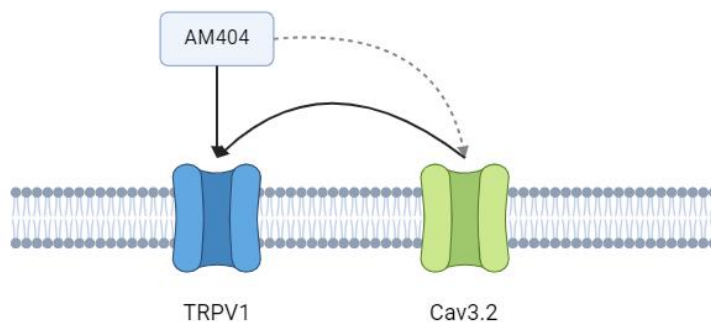


Figure 15 : Activation indirecte de Cav3.2 via TRPV1, réalisé à l'aide de BioRender



### iii. Voie sérotoninergique

L'interférence du paracétamol dans les voies sérotoninergiques est décrite depuis les années 1990. [28,29] Il a depuis été découvert que le paracétamol agit par le biais d'un neurotransmetteur sur les canaux sérotoninergiques. Plusieurs hypothèses ont été émises quant à la nature du neurotransmetteur [30,31] et des canaux sur lesquels il se lie. [10]

### iv. Opioides

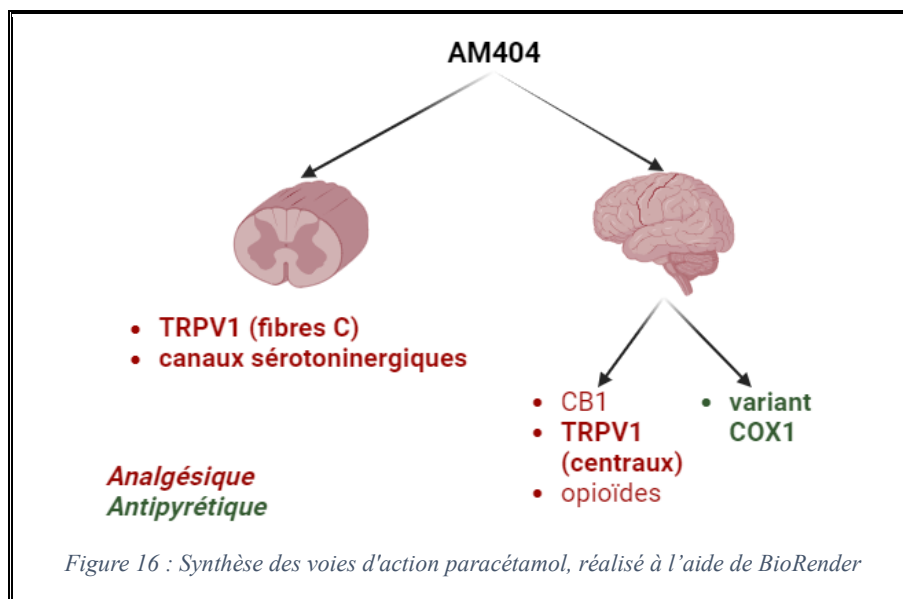
La diminution de l'effet analgésique du paracétamol lors de l'administration concomitante de naloxone (un antagoniste opioïde) [32] ou d'antagonistes mu, kappa ou delta [33] laisse penser que l'action analgésique du paracétamol est au moins en partie liée à ces récepteurs. Cependant, le mécanisme d'interaction n'a pas encore été élucidé.

### c. Action antipyrétique

Lors d'infection virale ou bactérienne, le relargage de médiateurs inflammatoires tels que l'interleukine 1 $\beta$ , l'interleukine 6 ou le TNF (*tumor necrosis factor*) affectent le fonctionnement de l'hypothalamus participant à la mise en place d'un syndrome fébrile. Il en résulte une induction de la cascade enzymatique COX-2 et la libération de PGE-2, régulant la température systémique à une valeur plus élevée.

L'effet antipyrétiques des AINS par cette voie a été démontré (pour les AINS ayant une valence COX-2 uniquement), or, comme évoqué plus haut, ce mécanisme ne peut être étendu au paracétamol (bien qu'il ait été rapporté que l'administration de paracétamol intrapéritonéal, en condition expérimentales, réduise la concentration en PGE-2 dans le fluide cérébrospinal [34]). Il est plus probable que l'effet antipyrétique et hypothermisant du paracétamol soit lié à son action sur variant protéique de la coenzyme COX-1 au niveau central.

Il est important de noter que l'hypothermie consécutive à l'administration de paracétamol chez des sujet sains varie fortement en fonction des espèces (jusqu'à 0,4°C chez l'homme à 3°C chez la souris), différence en majorité imputés au rapport surface/volume.



## II) Utilisations du paracétamol à des fins non analgésiques

### 1. Utilisation hors AMM en médecine humaine

En France comme aux États-Unis et dans de nombreux pays, le paracétamol est un médicament dont la délivrance n'est pas soumise à ordonnance (*over the counter; OTC*). Son accès facile donne lieu à des utilisations non réglementées (sur avis d'un professionnel ou automédication). Un article publié dans *The International Journal of Pharmacy Practice* fait ainsi état de plusieurs effets secondaires ou suspectés du paracétamol utilisé hors indications réglementées. [19]

Effet	Commentaires
Somnifère	Action sur les patients atteints de comorbidité, effet inverse sur les sujets sains
Dopant	Augmentation de l'endurance par diminution des douleurs associées Diminution de la sensibilité aux conditions environnementales chaudes et humides
Émétique	Décrit dans une étude de 1992, à très haute dose
Addictif	Croyances populaires d'un effet potentialisateur d'autres drogues ou alcools

Tableau 10 : Principaux effets secondaires décrits en médecine humaine [35]

Il est important de noter que la grande majorité de ces effets est toujours contestée car ils ne sont pas retrouvés systématiquement dans toutes les études.

## **2. Marqueur de vidange gastrique**

Depuis les années 90, une méthode de monitoring de vidange gastrique via le suivi des concentrations plasmatiques en APAP a été mise en place. [36] Quelques années plus tard, cette méthode a été adaptée puis testée pour être applicable sur les équidés. [37] L'étude conclut à une méthode efficace, relativement précise et peu invasive.

Cependant, chez l'homme, Bartholomé et al publient en 2015 un article contredisant les précédents résultats. [38] En effet, le xénobiotique administré directement par sonde naso-gastrique est évacué plus rapidement que le repas car il n'est retrouvé que dans la phase aqueuse du bol alimentaire, plus proche du duodénum (lieu d'absorption) chez l'homme. Inversement, l'administration en capsule provoque un effet retard conduisant à la détection d'APAP longtemps après la fin du passage du bol alimentaire.

### III) La prise en charge de la douleur par l'administration de paracétamol

#### 1. Gestion de la douleur chez les équidés

##### a. L'évaluation de la douleur chez les équidés

L'évaluation de la douleur représente une difficulté en médecine vétérinaire par le fait que le patient ne peut pas exprimer un ressenti à la façon d'un être humain. Cependant, il est possible d'apprécier la douleur, au moyen de signes comportementaux ou de modification de paramètres physiologiques. Plusieurs grilles ont été développées pour aider les praticiens à la quantifier et ainsi adapter leurs protocoles de gestion de la douleur.[3]

- Échelles unidimensionnelles : elles reposent sur une notation de la douleur par un numéro.

<b>Grille</b>	<b>Principe</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Évaluation préemptive de la douleur (PPS)	Gradation en quatre catégories suivant le caractère invasif d'une procédure (aucun, léger, modéré, sévère)	Simple d'utilisation	Ne prend pas en compte les variations individuelles Inutilisable pour les réponses aux traitements
Échelle simple de description (SDS)	Gradations en catégories de plusieurs critères choisis	Simple d'utilisation	Évaluateur dépendant Peu précis
Échelle d'évaluation numérique	Attribution d'une note (0 à 10) pour chaque critère	Simple d'utilisation	Discontinue Suppose un poids équivalent de tous les critères
Échelle d'analogie visuelle (VAS)	Placement d'un marqueur sur une règle continue de 10 cm	Simple d'utilisation Continue Approuvé pour plusieurs types de douleurs	Peu précis

- Échelles multidimensionnelles : elles prennent en compte des signes comportementaux et physiologiques. Elles ont de ce fait un caractère plus objectif que les échelles unidimensionnelles.

<b>Grille</b>	<b>Principe</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Échelle analogue, interactive, visuelle et dynamique (DIVAS)	Examen du cheval à distance puis rapproché, notation finale sur une règle VAS	Validé sur les boiteries	Subjectif
Échelles composées de douleurs (CPS)	Extension des échelles unidimensionnelles où les critères ont des coefficients d'importance	Précis Utilisé pour les douleurs abdominales ou musculosquelettiques	
Score facial	Évaluation des expressions faciales (oreilles basses ou asymétriques, œil fermé ou asymétrique, dilatation des naseaux, tension des lèvres...)	Sur douleurs aiguës	

#### b. Le choix d'une stratégie d'analgésie appropriée

Il existe plusieurs types de douleurs, pouvant être classés suivant :

- Leur localisation : superficielle, profonde, cutanée, viscérale...
- Leur étendue : locale ou régionale
- Leur temporalité
  - Aigüe, à la suite d'un dommage tissulaire, pouvant durer plusieurs jours ou plusieurs semaines
  - Chronique, dont la définition est moins consensuelle. Le patient souffre alors de « maladie chronique douloureuse ». On considère arbitrairement une douleur chronique lorsqu'elle est présente plus de 3 mois. [39]
- Leur origine
  - Nociceptive : douleur physiologique. Elle peut être causée par un stimulus mécanique ou inflammatoire.
  - Inflammatoire : lors d'un dommage tissulaire, comme une opération chirurgicale. Cette douleur s'installe rapidement et cesse dès que le tissu est réparé.

- Neuropathique : lors de lésion du système nerveux central ou périphérique. Elle cause le plus souvent de nombreuses modifications dans la perception, la transmission et l'intégration du signal, pouvant conduire à une allodynie (perception d'un signal non douloureux comme douloureux) ou d'une hyperesthésie (réaction disproportionnée à un signal douloureux)

i. Douleur VS nociception

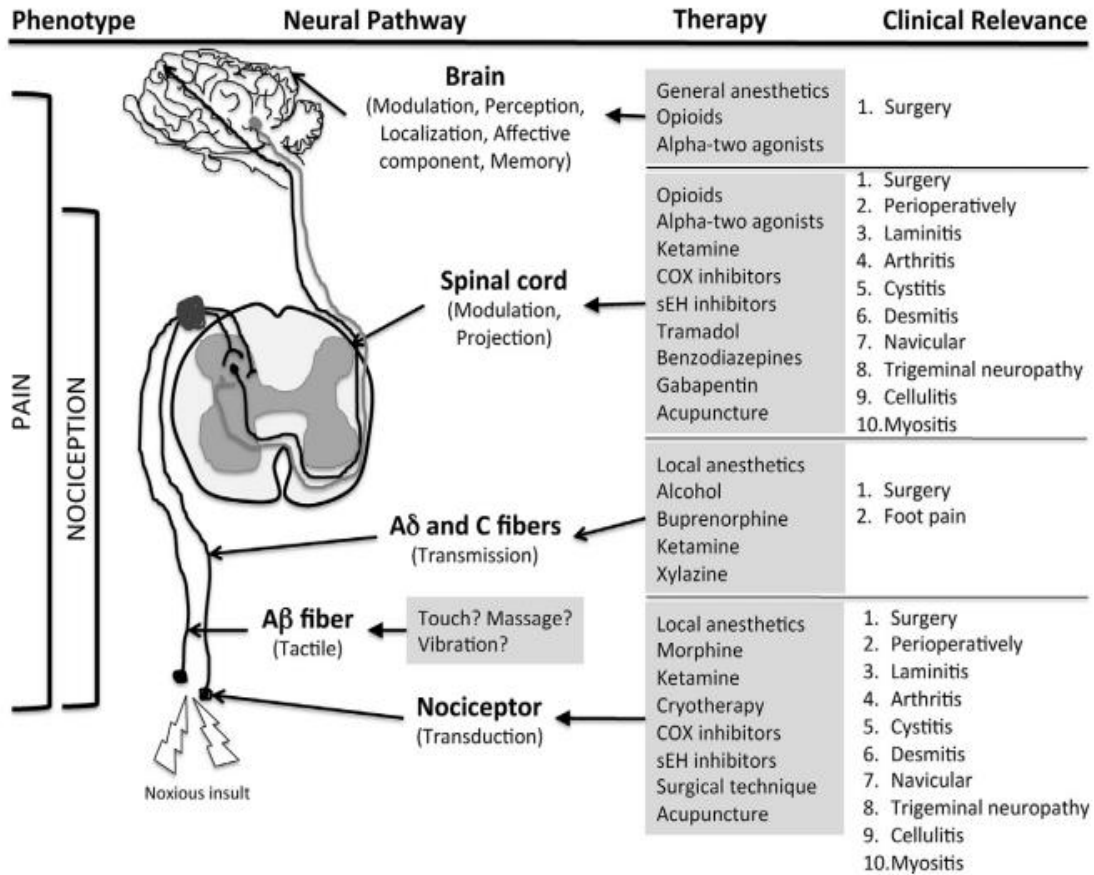


Figure 17 : Voies de la douleur et méthodes d'action pour leur inhibition [40]

Comme précisé ci-dessus, il est fondamental ici de distinguer douleur et nociception. Un protocole anesthésique idéal doit réduire voire supprimer la douleur via d'interférence avec le stimulus nociceptif. [40] C'est par exemple la raison pour laquelle les gaz anesthésiques tels que l'isoflurane ou le sévoflurane ne peuvent être utilisés seuls. Ils offrent en effet une bonne sédation sans aucune analgésie. Cette distinction est à prendre en compte car les stimuli nociceptifs sont à l'origine de changements physiologiques au cours de l'anesthésie (augmentation du débit cardiaque, de la fréquence cardiaque, libération de médiateurs de l'inflammation...) et peuvent causer ou potentialiser les douleurs post-interventions.

### *ii. Analgésie préventive et protectrice*

L'analgésie préemptive est l'application de l'adage « mieux vaut prévenir que guérir ». [41] C'est le principe selon lequel le blocage des influx nociceptifs en préopératoire réduit les douleurs post-lésionnelles. Ce concept a aujourd'hui laissé place à une notion plus large : l'anesthésie préventive et protectrice, définie comme « tout traitement analgésique et anti hyperalgésique péri-opératoire susceptible de contrôler la sensibilisation du système nerveux central et le développement des douleurs chroniques post-chirurgie ». [41] L'utilisation d'analgésique administrés en préopératoire, et particulièrement ceux dont la durée d'action englobe la totalité de l'intervention permet en effet de réduire significativement les risques de douleur chroniques post-opératoires.

### *iii. Analgésie multimodale*

L'IASP définit l'analgésie multimodale comme « l'utilisation simultanée de plusieurs moyens thérapeutiques dont les mécanismes d'action diffèrent et ayant ont pour cible différents mécanismes de la douleur ». [2] Ces moyen peuvent être médicamenteux ou non, comme l'utilisation d'AINS et d'orthèse dans le cadre de la gestion de douleurs orthopédiques. Lors de thérapeutiques médicamenteuses, les molécules peuvent alors exercer des effets additifs voire synergiques, permettant la réduction des doses administrées et donc les effets secondaires propres à chaque xénobiotique. [42] On utilise donc des protocoles anesthésiques comportant plusieurs classes médicamenteuses adaptés aux patients.

<b>Table 3 Treatment options for the different forms of pain</b>	
<b>Pain Phenotype</b>	<b>Treatment Options</b>
Nociceptive	Local or general anesthetics Opioids Alpha-2 agonists Acupuncture
Inflammatory	COX inhibitors Soluble epoxide hydrolase inhibitors Local anesthetics Acupuncture Opioids Fish oil Cryotherapy Tiludronate Polyphenols (ie, resveratrol) Weight management
Neuropathic	Tramadol Ketamine Soluble epoxide hydrolase inhibitors Gabapentin Local anesthetics Fish oil Cyproheptadine Tiludronate Polyphenols (ie, resveratrol) Acupuncture

Figure 18 : Mécanismes de douleurs et traitements envisageables [40]

## 2. Indications d'administration de paracétamol

### i. Médecine humaine

En France, le paracétamol est commercialisé sous une multitude de formules et d'associations. [43] Les listes des risques et effets secondaires étant conséquentes, seule une partie a été extraite ici à but comparatif.



<b>ATC</b>	N - SYSTEME NERVEUX N02 - ANALGESIQUES N02B - AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES N02BE - ANILIDES N02BE01 - PARACETAMOL
<b>Indications</b>	Douleur d'intensité légère à modérée Fièvre
<b>Posologie (&gt; 50kg)</b>	Standard : 0,5 à 1g (10 à 20mg/kg) 1 à 4 fois par jour (OMS : 3g/j) Maximale : 1g par prise, 4 fois par jour
<b>Contre-indications</b>	Enfant de moins de 6 ans Hépatopathie décompensée Hypersensibilité à l'un des composants Hypersensibilité au paracétamol Insuffisance hépatique sévère
<b>Interactions médicamenteuses (haut niveau de gravité)</b>	Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants (diminution de l'absorption) Flucloxacilline (risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé, notamment en cas d'insuffisance rénale sévère, de sepsis, de facteurs prédisposant à la déplétion en glutathion (malnutrition, alcoolisme chronique...))
<b>Risques liés au traitement</b>	Risque d'augmentation des ALAT Risque d'hépatotoxicité Risque d'interférence avec les examens de laboratoire Risque de céphalée par abus médicamenteux Risque de néphropathie Risque de pustulose exanthématique aiguë généralisée Risque de réaction cutanée sévère Risque de réaction sévère d'hypersensibilité Risque de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell
<b>Effets indésirables (fréquence de moyenne à élevée <math>\geq 1/1\ 000</math>)</b>	Vertige Nervosité Nausée Vomissements Somnolence

Tableau 11 : Extrait du RCP PARACETAMOL 1G COMPRIME

Le PARACETAMOL 1G COMPRIME est la formulation la plus vendue en France, mais il en existe de nombreuses autres, dont les voies d'administration, quantité de substance active et composition varient. Ces autres spécialités sont résumées dans le tableau ci-après. Il est intéressant de noter que les posologies restent constantes dans les différentes voies d'administration.

<b>Forme pharmaceutiques</b>	Suspension buvable Poudre pour solution buvable Suppositoire Comprimé sécable Comprimé effervescent Gélule
<b>Composition</b>	Paracétamol ± Sorbitol (suspension buvable) ± Manitol (suspension buvable) ± Sucre (comprimé sécable) ± Sodium (comprimé effervescent)
<b>Quantité par unité</b>	100 à 1000 mg
<b>Contre-indications</b>	Maladie grave du foie Inflammation ou saignement du rectum (suppositoires)
<b>Précautions particulières</b>	Alcoolisme chronique Malnutrition Jeûne Amaigrissement récent Anorexie Insuffisance rénale Maladie du foie Déficit en G6PD Personnes âgées ou pesant moins de 50 kg
<b>Interactions médicamenteuses possibles</b>	Traitements anticoagulants Médicaments potentiellement toxiques pour le foie Inducteur enzymatique (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate, rifampicine)
<b>Posologies</b>	Adultes : 10 à 20 mg/kg 1 à 3 fois par jour Enfants : 15 mg/kg q6h Ou 10 mg/kg q4h

Tableau 12 : Extraits des RCP des spécialités humaines du DOLIPRANE

## ii. Médecine vétérinaire

En France, il existe six spécialités vétérinaires disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour animaux, [44] dont seulement trois premiers sont actuellement commercialisés dans le pays [45]:

- PRACETAM 20 % POUDRE ORALE POUR PORCS (CEVA)\*
- PRACETAM 20 % SOLUTION BUVABLE POUR PORCS (CEVA)\*
- PRACETAM 40 % POUDRE ORALE POUR PORCS (CEVA)\*
- PIRESOL 300 MG/ML SOLUTION POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON POUR PORCINS (SP VETERINARIA)
- MAYCETAM 400 MG/ML SOLUTION POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON (LABORATORIOS MAYMO)
- CHETAMOL 400 MG/ML SOLUTION POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON (CHEMIFARMA)

(\* = spécialités commercialisées au 15/11/23)

<b>ATC</b>	QN02BE01 - PARACETAMOL
<b>Indication</b>	Traitement symptomatique de la fièvre, lors d'infection respiratoire, si nécessaire en association avec un traitement anti-infectieux approprié
<b>Posologie</b>	30 mg/kg PV/j, 5j au maximum
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité connue au paracétamol ou aux autres constituants du produit Insuffisance hépatique grave Insuffisance rénale grave Déshydratation ou hypovolémie
<b>Interactions médicamenteuses</b>	L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques doit être évitée
<b>Effets indésirables</b>	Ramollissement transitoire des fèces

Tableau 13 : Extrait du résumé caractéristique produit (RCP) PRACETAM 20 % POUDRE ORALE POUR PORCS [45]

Dans le monde, les autorisations sont exceptionnelles. En Europe, seule une spécialité dispose d'une AMM centralisée de l'agence européenne du médicament vétérinaire (PARACETAM PLUS (porcs), Roumanie) [46], le Royaume Uni possède une formulation canine [47], et aucune spécialité n'est enregistrée dans la base de donnée de la FDA (États-Unis). [48]

Spécialité	Espèce cible	Posologie	Indication	Territoire	Source
PRACETAM 20 % POUDRE ORALE POUR PORCS (CEVA)	Porcs	30 mg/kg PV/j, 5j max	Fièvre lors d'infection respiratoire	France	[45]
PRACETAM 40 % POUDRE ORALE POUR PORCS (CEVA)					
PRACETAM 40 % POUDRE ORALE POUR PORCS (CEVA)					
PARACETAM PLUS (Crida)				Europe	[46]
PARDALE-V ORAL TABLET (Dercha)	Chiens	30 mg/kg q8h (Max : 100 mg/kg q8h) + 0,7 mg/kg codéine	Analgésie post-traumatique ou post-chirurgicale	RU	[47]

Tableau 14 : Extrait des RCP de cinq spécialités vétérinaires européennes contenant du paracétamol

Cependant, l'utilisation hors AMM (suivant les règles de la cascade de prescription) est répandue en médecine vétérinaire, comme le montre une étude publiée en février 2023, sondant 450 chirurgiens vétérinaires canins au Royaume Uni. [32] Plus de 98% d'entre eux prescrivent du paracétamol et près de 50% l'utilisent plus d'une fois par semaine. Cette tendance semble être une nouveauté s'installant particulièrement depuis les années 2010. Les indications sont sensiblement similaires à celles des autorisations en médecine humaine.

Au CISCO, le paracétamol est utilisé quotidiennement depuis plusieurs années. Ainsi, chez le cheval, une dose de 20 mg/kg est communément administrée, deux fois par jours.

#### **IV) Effets secondaires rencontrés suite l'administration de paracétamol chez diverses espèces**

##### **1. Toxicité hépatique**

###### **a. Métabolisme hépatique**

Comme expliqué précédemment, la première étape de métabolisation du paracétamol est le clivage d'un groupement acétyl.

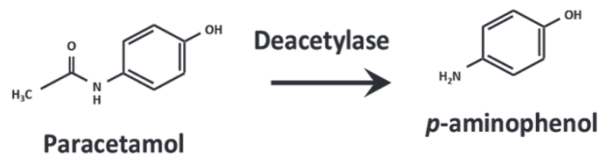


Figure 19 : Désacétylation du paracétamol en p-aminophenol [49]

Cette réaction a lieu majoritairement dans le foie, bien qu'elle ait été observée dans d'autres types de tissus. Il est également possible que la seconde étape de combinaison à l'acide arachidonique soit présente dans le foie, mais certains auteurs supputent que l'absence d'AM404 dans ce tissu soit due à sa métabolisation très rapide.[49]

### b. Toxicité rapportée

Les premiers effets hépatotoxiques du paracétamol sont apportés en 1996. [50] Les auteurs observent à la suite de surdosages une nécrose centro-lobulaire (dégénérescence éosinophilique, pycnose, infiltration leucocytaire, vacuolisation des zones périphériques...). Des changements biochimiques sont également observés : [51]

- Augmentation des alanines aminotransférases (ALAT), des aspartates aminotransférase (ASAT) et des lactates déshydrogénases (LDH)
- Hyperbilirubinémie
- Augmentation du temps de prothrombine

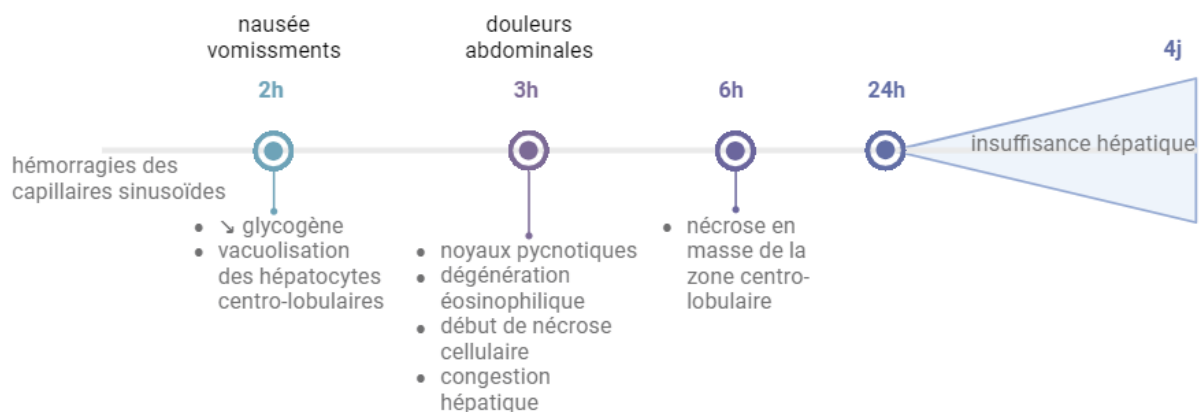


Figure 20 : Chronologie des lésions hépatiques et signes cliniques associés lors d'une intoxication au paracétamol chez l'homme, construit d'après , réalisé à l'aide de BioRender [51–53]

Dans les décennies suivantes, les investigations ont mené à plusieurs constats sur l'action toxique du paracétamol sur le foie :

1. L'APAP n'est pas toxique par un mécanisme de peroxydation lipidique (comme c'est le cas de plusieurs autres substances médicamenteuses)
2. Le cytochrome P450 joue un rôle dans la toxicité de l'APAP, probablement via la N-hydroxylation
3. La glutathionne (GSH) prévient les liaisons covalentes à l'origine de la toxicité des métabolites

Le mécanisme est aujourd'hui mieux connu. L'APAP possède plusieurs métabolites, dont la N-acetyl-parbenzoquinone imine (NAPQI), par l'action du cytochrome P450 2E1 (CYP2E1). La GSH prévient les liaisons covalentes des protéines cellulaires en se liant avec la NAPQI. Lors de surdosage, son activité est insuffisante et les liaisons entraînent une cascade de réactions aboutissant à une perméabilité de la membrane mitochondriale aux électrons. [54] Le cytochrome CYP2E1 étant inductible par la testostérone, la toxicité est plus élevée chez les rats mâles. Cette différence n'a pour l'instant pas été retrouvée chez l'homme.

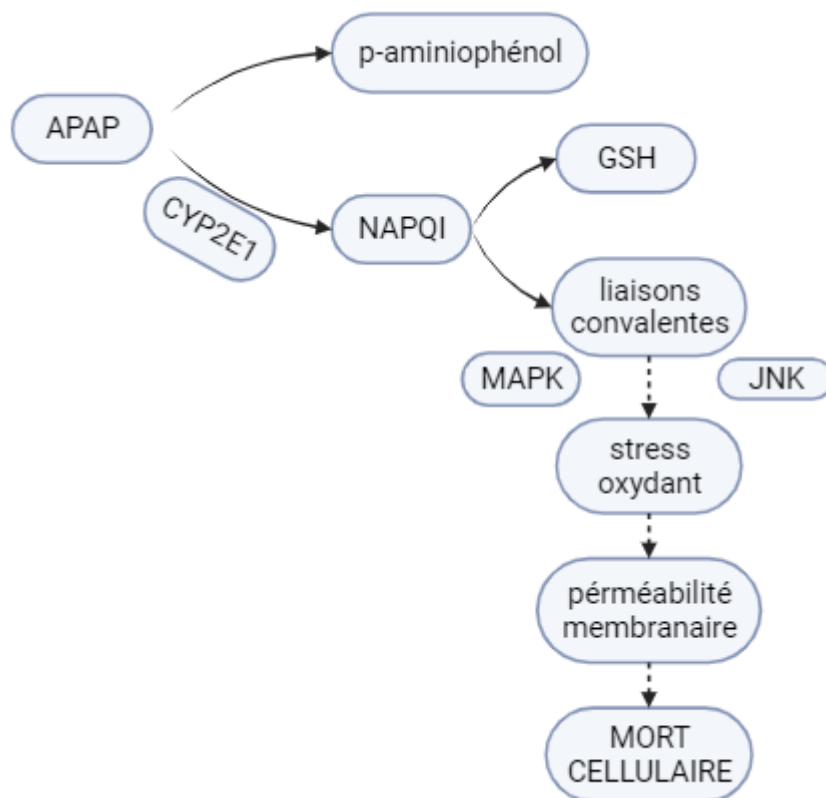


Figure 21 : Mécanisme de toxicité hépatique du paracétamol (MAPK : mitogen-activated protein kinase, JNK : c-jun N-terminal kinase), réalisé à l'aide de BioRender

<b>Espèce</b>	<b>Dose Toxique</b>
Souris	300 mg/kg [55]
Rat	3 000 mg/kg [55]
Homme	200 mg/kg (rapportée dès 60 mg/kg) [56]
Chien	100 mg/kg (rapportée dès 46 mg/kg) [54]
Chat	50 mg/kg (rapportée dès 10 mg/kg) [54]

*Tableau 15 : Doses toxiques rapportées chez d'autres espèces mammifères*

Les doses toxiques peuvent varier grandement en fonction des espèces. En effet, les voies de détoxification (glucuronidation, sulfatation, oxydation) nécessitent des enzymes présentes en quantité variables dans les organismes. On peut citer ici l'exemple du chat, dont la glucuronidation est très peu efficace, faisant de cette espèce la plus sensible à l'effet toxique de l'APAP.

L'observation de ces résultats donne une idée de la complexité d'extrapolation chez d'autres espèces. Ainsi, les doses toxiques chez le cheval ne peuvent être simplement calculées sur des bases théoriques.

## **2. Toxicité rénale**

Le paracétamol et ces métabolites sont excrétés par voie rénale. Il a par ailleurs été observé la modification de paramètres sanguins indicatifs de la fonction rénale lors de surdosage. L'hypothèse d'une toxicité rénale est donc à explorer. Sur le même mécanisme que la toxicité hépatique, la formation de radicaux oxydants induisant un stress oxydatif ainsi que les liaisons covalentes de la NAPQI sont à l'origine de lésions rénales et particulièrement des tubules proximaux. Un second mécanisme est encore étudié : l'action de la prostaglandine endoperoxidase synthétase (PGES) sur l'APAP qui pourrait produire des métabolites néphrotoxiques, dont la NAPQI.

La détermination d'une dose toxique est complexe et encore peu étudiée. Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés à des doses où aucune souffrance hépatique n'a été détectée. [57]

## **3. Activité cancérigène**

Certaines études ont également investigué le caractère cancérigène du paracétamol chez l'homme, l'APAP ayant des propriétés mutagènes. Il a été conclu que les doses altérant l'ADN étant égales ou supérieures aux doses hépatotoxiques fatales, la question d'une cancérogénicité éventuelle n'était pas pertinente.

## **4. Traitement de l'intoxication**

Le traitement est à base de N-acétyl-cystéine (NAC), un précurseur de la GSH. La NAC permet de limiter l'effet toxique de l'APAP en se liant directement à la NAPQI et en renouvelant le stock de

GSH (ayant également pour effet la détoxification des métabolites de l'APAP). [54] Ce traitement n'est pas prouvé efficace pour prévenir les lésions rénales. [57]

## V) Étude bibliographique de cas d'analgésie au paracétamol chez le cheval

### 1. Sureté

Il a été observé lors de l'administration à dose répétée (20 mg/kg, BID, 14 jours) de paracétamol une réduction significative du nombre de plaquettes et du taux de protéines, ainsi qu'une augmentation en albumine, phosphatases alcalines, créatine kinases, calcium et potassium (il est à noter que le chlore et le sodium n'ont pas pu être évalué pour des raisons techniques). [13] Ces paramètres restent cependant dans les valeurs de référence. La baisse en SDH et l'augmentation en bilirubine totale ont entraîné une sortie de ces paramètres des valeurs de références.

	Laboratory reference	Mean (s.d.) Day 1	Mean (s.d.) Day 23	Standard error	P value
GGT (U/L)	15–27	24.12 (2.10)	30.12 (14.58)	2.09	0.4
SDH	1.2–8.5	13.84 (1.18)	10.52 (2.01)	8.7	0.02*
Bile acids (umol/L)	1.2–8.5	5.95 (1.57)	4.42 (1.20)	0.6	0.3
Total bilirubin (mg/dL)	0.6–2.2	1.99 (0.34)	3.47 (1.45)	0.4	0.004*
Direct bilirubin (mg/dL)	0.1–0.2	0.07 (0.07)	0.1 (0.05)	0.03	0.7
AST (U/L)	240–587	366.5 (67.6)	393.87 (54.6)	34.7	0.8
Albumin (g/dL)	2.8–3.6	2.84 (0.13)	3.25 (0.28)	0.8	<0.001*
Total protein (g/dL)	5.0–7.7	5.80 (0.26)	6.80 (0.64)	0.3	<0.001*
LDH (U/L)	267–512	311.2 (36.5)	317.5 (27.9)	10.9	0.9
ALP (U/L)	67–268	145.0 (12.3)	208.6 (32.6)	9.08	<0.001*
Platelets ( $\times 10^3$ cells/ $\mu$ L)	100–350	179.5 (67.76)	125.4 (25.98)	17.9	0.02*
Calcium (mg/dL)	11.4–13.4	10.2 (0.21)	11.9 (0.94)	0.3	<0.001*
Creatine kinase (U/L)	183–542	159.0 (31.25)	318.0 (76.06)	19.5	<0.001*

Figure 22 : Paramètres hémato biochimiques après administration de paracétamol 20 mg/kg PO BID, en augmentation dans l'intervalle de référence, en baisse dans l'intervalle de référence, en augmentation hors de l'intervalle de référence, en baisse hors de l'intervalle de référence.

GGT, gamma glutamine transférase ; SDH, sorbitol déshydrogénase ; AST, aspartate transférase ; LDH, lactate déshydrogénase ; ALP, phosphatases alcalines [13]

Les gastroscopies réalisées au cours de l'étude n'ont pas révélé d'atteinte de la muqueuse stomacale. En revanche, les biopsies hépatiques semblent concorder avec une légère inflammation porte sur la totalité des chevaux, dont un présentant des dommages irréversibles.



## 2. Efficacité

Étude	West et al. 2023 [58]	M. Mercer et al. 2021 [18]	H Tavanaeimanesh et al. 2018 [59]	N Bruiges et al. 2019 [60]
<b>Nombre de patients</b>	Hongre Welsh 8 ans 450 kg	9 juments (QH, SF, PS, Arabe, Hollandais) 14 - 23 ans 450 - 571 kg	6 ONC 320 – 430 kg	Jument croisée PS-Dartmoor 12 ans
<b>Signes cliniques</b>	Obésité (SME) Tachycardie Boiterie 4/4	Sains	Sains	Boiterie 6/10 PG Œdème du grasset Hémarthrose
<b>Type de douleur</b>	Fourbure	Induite (fers à pression 4 points)	Induite (algomètre)	Syndrome compartimental des extrémités
<b>Temporalité</b>	Aiguë	Aiguë	Aiguë	Aiguë (3 jours)
<b>Dose/ voie d'administration</b>	20 – 25 mg/kg PO BID	20 - 30 mg/kg PO BID	0,14 – 0,19 mg/kg/h	20 mg/kg PO BID
<b>Durée de traitement</b>	12 jours	14 jours	1h	6 jours
<b>Résultat</b>	Réduction de boiterie dans les 2h suivant l'administration	Réduction de boiterie après 1h pour 30 mg/kg (aucune pour 20 mg/kg)	Réduction de la sensibilité après administration combinée de tramadol et acétaminophène en CRI	Analgsie satisfaisante après une mauvaise réponse à la phénylbutazone

Tableau 16 : Synthèse bibliographique de l'étude de l'efficacité du paracétamol chez le cheval

De ces études ressortent plusieurs conclusions. Dans un premier temps, la dose analgésique se situe entre 20 et 30 mg/kg per os. Deux études sur trois évoquent des améliorations significatives à 20 mg/kg deux fois par jour tandis que Mercer et al. 2021 précise que les premiers effets n'ont pu être

observés qu'à partir de 30 mg/kg deux fois par jour. Aux doses de 0,14 à 0,19 mg/kg/h, Tavanaeimanesh et al. concluent également à un effet synergique significatif avec l'administration de tramadol.

Les quatre études portent sur des douleurs musculo-squelettiques avec des atteintes des membres. Ce choix semble refléter les indications pour lesquels les vétérinaires équins sont susceptibles d'utiliser le paracétamol.

Les durées de traitement se situent entre 6 et 12 jours, soit une gestion à moyen terme, éventuellement poursuivie chez le propriétaire.

Le choix des praticiens s'est porté sur cette molécule pour son coût faible, son absence d'effets rénaux ainsi que ses effets synergiques avec d'autres antidouleurs d'autres classes [59] et ses mécanismes d'action spécifiques, permettant de l'introduire comme une nouvelle famille dans un protocole multimodal.

### **3. Étude de cas cliniques bibliographiques**

#### **a. Cas A**

Le cas A est hongre Welsh de 8 ans présenté en 2011 à l'Université de Liverpool pour boiterie et démarche instable. L'examen d'admission révèle un poney obèse, en sudation et en tachycardie à 84 bpm. Une fourbure de grade Obel 4 limitée à un syndrome métabolique équin est diagnostiquée sur 3 pieds.

La prise en charge inclue de la MORPHINE SULPHATE (morphine) 0,13 mg/kg IV et du MEFLOSYL (flunixin) à 0,89 mg/kg IV. Le confort s'améliore rapidement.

L'hospitalisation se poursuit avec un régime à base de foin mouillé, un suivi des paramètres sanguins toutes les 4 heures et des cales de pieds molletonnées. Devant la persistance des signes de douleur, l'analgésie est adaptée plusieurs fois au cours des 4 jours suivants pour inclure de l'EQUIPALAZONE (phénylbutazone) à 4,4 mg/kg PO BID, de la LIDOCAINE 0.2% (lidoïcaine) dans du glucose à 5% à 3 mg/kg/h et des injections épidurales de morphine à 0,08 mg/kg. Au 5<sup>ème</sup> jour, pour des raisons financières, les deux cathéters intraveineux et épidural doivent être retirés, seule est maintenue la phénylbutazone. Après discussion avec les propriétaires, le cheval est placé sous PARACETAMOL (paracétamol) à 25 mg/kg via une sonde nasogastrique. Le confort s'améliore nettement. Quarante-deux heures après l'administration de paracétamol, le confort se dégrade de nouveau, ce qui pousse la mise en place d'une administration bijournalière à 20 mg/kg. Une amélioration du confort est notée dans l'heure suivante. Le poney est ferré au 9<sup>ème</sup> jour avec de fers en cœur plastiques. Les signes cliniques disparaissent entièrement. La sortie est fixée au 11<sup>ème</sup> jour, avec une ordonnance pour une semaine de paracétamol et deux semaines de phénylbutazone à dose progressivement réduite.

L'administration de paracétamol a ici prévenu l'euthanasie pour des raisons financières. L'absence de données de la littérature sur les effets secondaires dans l'espèce d'intérêt a poussé à la prudence d'où l'administration unique par sondage avant la mise en place d'un traitement au long cours. Les auteurs soulignent la nécessité de poursuivre les études et sont optimistes quant au potentiel de cette molécule.

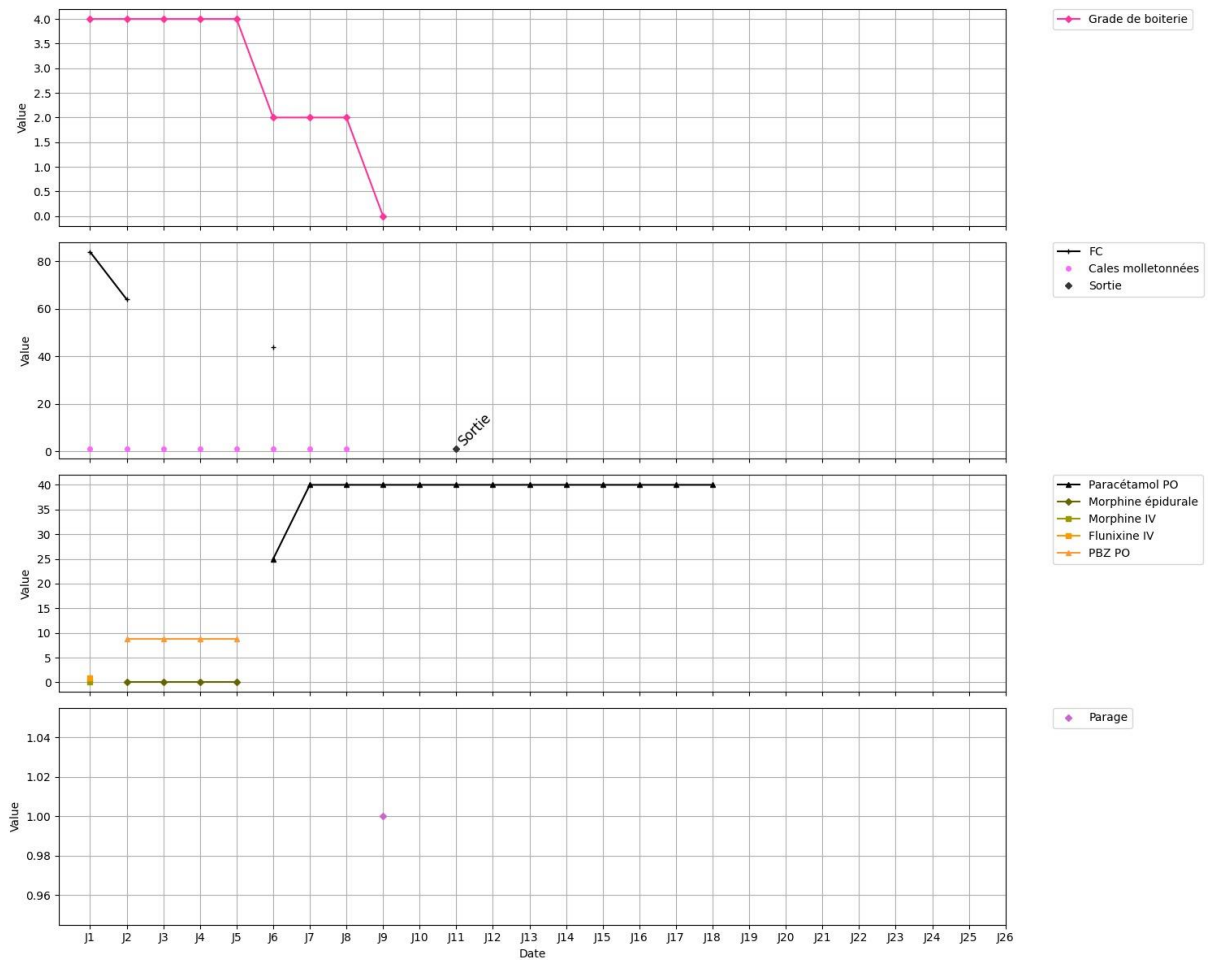


Figure 23 : Suivi de fréquence cardiaque (bpm), fréquence respiratoire (mpm), température rectale (°C) et traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas a (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires)

## b. Cas B

Le cas B est une jument croisée PS-Dartmoor de 12 ans présentée en 2019 à l'Université de Liverpool pour boiterie et œdème du grasset gauche évoluant depuis 3 jours [60]. Avant sa prise en charge au centre hospitalier, elle reçoit de la FYNADYNE (flunixin) 1,1 mg/kg IV comme analgésique et une couverture antibiotique constituée de pénicilline et gentamicine.

À l'examen d'admission sont décelés une boiterie 6/10 (Stashak 2002) du postérieur gauche, et un œdème marqué de la région du grasset. Les examens complémentaires mettent en évidence une hémioarthrose et une hémorragie périarticulaire à l'origine d'un syndrome compartimental des extrémités.

La prise en charge inclue une poursuite des antibiotiques (pénicilline et gentamicine), et l'administration d'EQUIPALAZONE (phénylbutazone) à 4,4 mg/kg IV BID, combinée avec des séances de marche en main deux à trois fois par jour.

Devant l'absence d'amélioration à 24h, la jument subit une arthroscopie exploratrice, au cours de laquelle le l'AMIKACIN (amikacine) et MARCAIN 0,5% (bupivacaïne) sont injectée en intra-articulaire. Le confort de la jument se dégradant fortement, la plaie est ouverte pour permettre le drainage et des packs de glaces sont appliqués sur la région. Le protocole analgésique est complété avec de la MORPHINE SULPHATE (morphine) 0,2 mg/kg IV q4h et du PARACETAMOL (paracétamol) 20 mg/kg PO q12h. du DEXADRESON (dexaméthasone) à 0,1 mg/kg IV est administré le lendemain pour lutter contre l'œdème, sans amélioration clinique. Un cathéter épidural est alors posé, permettant l'administration du MORPHINE SULPHATE (morphine) à 0,13 mg/kg et PHYSEPTONE (méthadone) à 0,11 mg/kg. Les opioïdes systémiques ont par la suite été remplacés par des injections de MORPHINE SULPHATE (morphine) à 0,13 mg/kg par voie épidurale au 12 heures et une CRI d'ANASTAMINE (kétamine) à 0,8 mg/kg/h.

Le confort augmentant significativement, l'analgésie est progressivement levée avec l'arrêt de la CRI, la diminution de la dose de morphine puis de la dose de phénylbutazone. Le paracétamol est arrêté après 5 jours et le cathéter épidural reste en place un total de 8 jours.

La jument quitte le centre après 15 jours d'hospitalisation, avec une prescription de BUTARGAN EQUI (phénylbutazone) 2,2 mg/kg PO BID et la poursuite des antibiotiques sur 4 jours. Trois mois après sa sortie, la jument avait retrouvé une mobilité complète.

Dans cet exemple, l'analgésie multimodale a permis la mise en place d'un protocole de physiothérapie décisif dans l'issue positive. Les auteurs supputent que l'aspect septique de l'affection a joué un rôle dans la douleur marquée que présentait la jument. Par ailleurs, plusieurs examens complémentaires ont laissé suspecter un trouble de l'hémostase, possiblement à l'origine de l'hémorragie. Les anti-inflammatoires ont permis la rupture du cercle vicieux du syndrome

compartimental des extrémités (lésions d'ischémie-reperfusion à répétition). La phénylbutazone a ici été préférée à la flunixinine pour son coût ainsi que du fait du risque accru de développement de coliques sourdes. Le paracétamol a été ajouté malgré la faible quantité de données de la littérature après échec de la phénylbutazone.

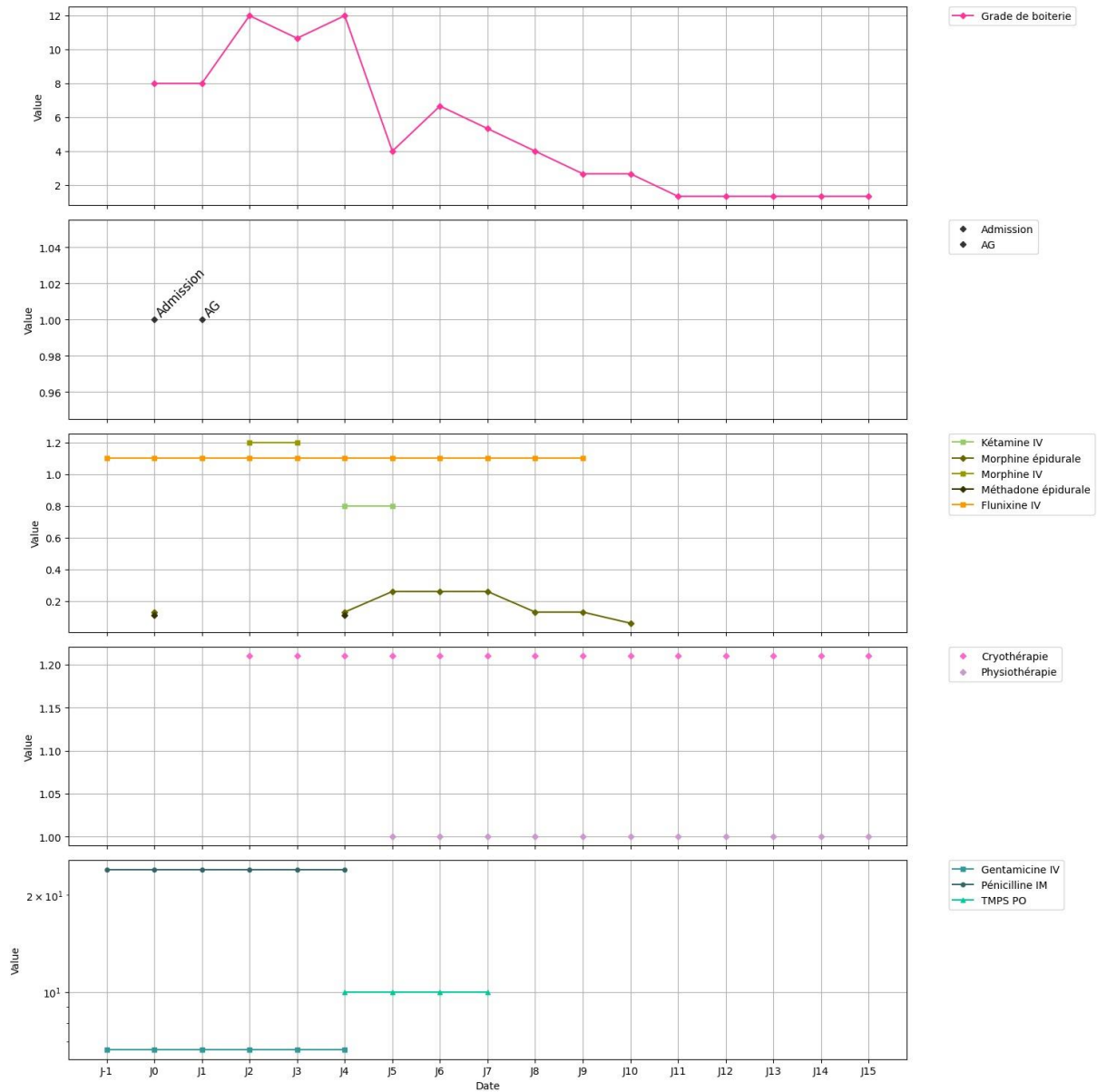


Figure 24 : Suivi de fréquence cardiaque (bpm), fréquence respiratoire (mpm), température rectale (°C) et traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas b (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires)

## DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE

## **I) Matériel et méthodes**

### **1. But de l'étude**

L'objectif de l'étude est de décrire les pratiques de prescription du paracétamol et leur évolution pour les patients du Centre International de la Santé du Cheval d'Oniris. Seront également brièvement étudiés les effets secondaires et particulièrement le suivi des paramètres hépatiques.

### **2. Recherche des dossiers**

L'ensemble des cas présentés ici sont issus des archives du CISCO. Les dossiers ont été sélectionnés dans les deux bases de données du CISCO : dossier Windows « Equin partage » avant septembre 2023 et logiciel *Sirius* après septembre 2023. L'échantillon des cas étudiés a été sélectionné parmi tous les chevaux traités entre septembre 2021 et décembre 2023.

La sélection des dossiers a été réalisée à l'aide des filtres :

- Sur Windows :
  - Par type « document »
  - Par taille « Très petite », « Petite » ou « Moyenne » soit 0 à 125 Mo
  - Contenant les termes « paracétamol » et/ou « doliprane »
- Sur Sirius, plusieurs recherches ont été effectuées puis recoupées :
  - Fiche de visite > Recherche avancée > Ordonnance > Nom commercial > « doliprane »  
+ Espèce > Cheval
  - Fiche de visite > Recherche avancée > Pharmacie: Administré / Délivré > Nom commercial > « doliprane »  
+ Espèce > Cheval
  - Fiche de visite > Recherche avancée > Compte rendu > Corps du compte-rendu > « doliprane »  
+ Espèce > Cheval
  - Fiche de visite > Recherche avancée > Compte rendu > Corps du compte-rendu > « paracétamol »  
+ Espèce > Cheval

Les dossiers sélectionnés contiennent donc les termes « doliprane » et/ou « paracétamol » dans les comptes-rendus cliniques, les ordonnances d'hospitalisation ou de sortie, ou les recommandations/communications aux propriétaires. Les cas étudiés sont donc les chevaux ayant reçu du paracétamol avant ou lors de leur hospitalisation ainsi qu'après retour chez leur propriétaire.

Sur un total de 41 dossiers, 39 ont été inclus. Un dossier a été écarté car incomplet et un deuxième mentionnant le terme dans l'anamnèse, plusieurs mois avant la consultation.

### 3. Analyse des comptes-rendus

#### a. Commémoratifs

Afin d'étudier la population concernée, les patients ont été classés suivant leur race. L'âge à l'admission a également été étudié. Vingt-six catégories ont ainsi été créés (le cheval le plus âgé ayant 26 ans à son admission). Afin d'améliorer la lisibilité, un second graphique a été construit, incluant uniquement les patients de moins 12 mois.

Les dates d'admission sont également renseignées.

#### b. Motifs de consultations

L'ensemble des motifs de consultation a été exporté dans un classeur. Les diagnostics, présents dans le bilan clinique ont été ajoutés lorsque différents ou plus précis.

Les affections étant très variées, un objectif de l'étude a été de les regrouper en catégorie afin d'analyser les tendances. Cinq catégories ont arbitrairement été fixées, et chaque dossier a été classé dans une ou plusieurs catégories simultanément. La mention d'une affection entrant dans chacune de ses catégories a été considérée comme une motivation d'utilisation du paracétamol, bien que peu de dossiers mentionnent la réflexion thérapeutique.

Catégorie	Définition	Abréviation
<b>Douleur ostéoarticulaire</b>	Affection douloureuse intéressant les structures osseuses et/ou articulaires des membres ou du squelette axial	Ostéo
<b>Fourbure</b>	Épisode de fourbure présent à l'admission ou durant l'hospitalisation	Fourbure
<b>Douleur viscérale</b>	Affection douloureuse n'intéressant pas l'appareil musculo-squelettique (relevant du domaine de la médecine interne)	Viscéral
<b>Hyperthermie</b>	Présence d'au moins un pic d'hyperthermie mentionné dans le compte-rendu	Hyperthermie
<b>Affection septique</b>	Mention d'au moins un comptage cellulaire d'un liquide biologique autre que le sang, justifiant dans la conclusion d'un possible atteinte septique (ponction articulaire ou paracentèse) ou plaie évoluant depuis plus de 4h	Septique
<b>Prise en charge analgésique per-opératoire</b>	Traitement mis en place à la suite d'une intervention nécessitant une anesthésie générale de l'animal (décubitus latéral ou dorsal)	Post chir

Tableau 17: Catégorisation des motifs de mise en place du paracétamol



Plusieurs conventions de classement ont été prises pour systématiser l'organisation, ainsi :

- A été classé dans « septique » les dossiers dont au moins une conclusion d'examen complémentaire mentionne une atteinte septique
- Toute chirurgie, si elle a lieu sur un site aseptique est considérée aseptique (sauf développement de complications)

#### c. Interventions chirurgicales

Les dossiers comportant une section « interventions chirurgicales » ont été recensés. Les protocoles analgésiques n'étant pas inclus dans les comptes-rendus, ces informations ont été extraites des feuilles d'anesthésies ou des ordonnances d'hospitalisations (anesthésies). Sur quarante et une interventions, deux ont été exclues : fiches ou ordonnances non retrouvées, informations incomplètes ou en contradictions avec une partie des informations du compte-rendu.

#### d. Déroulement de l'hospitalisation

Le paragraphe « déroulement de l'hospitalisation » du compte-rendu est un suivi quotidien de l'état clinique du cheval. Les éventuelles complications, améliorations ou détérioration des affections et de la couverture analgésique y sont répertoriés.

Dans un premier temps, toutes les complications seront traitées, indifféremment de leur cause. Sera considérée comme « complication » toute pathologie (lorsqu'il est possible de poser un diagnostic) ou signe clinique (lorsque le diagnostic n'est pas posé) apparu au cours de l'hospitalisation et non présent à l'admission. Ainsi, les signes de baisse de confort seront ici traités comme un type de complication.

#### e. Suivis des paramètres biochimiques

Au cours de l'hospitalisation, un suivi régulier des paramètres sanguins est effectué. En accord avec les données bibliographiques, plusieurs paramètres choisis ont été extraits des comptes-rendus *Equins\_partage* et des onglets « analyses » du logiciel *Sirius*. Certains comptes-rendus mentionnent des analyses réalisées par les vétérinaires référents, avec une variété d'appareils non renseignés. Les analyses effectuées en hospitalisation sont réalisées par LabOniris ou bien en urgence dans le laboratoire de la clinique équine (FujiFilm DRI-CHEM NX500V IC).

Le suivi hépatique se fait en suivant des paramètres tels que les gamma-glutamyltranspeptidases (GGT), les phosphatases alcalines (PAL), les aspartate aminotransférases (ASAT) et les glutamate déshydrogénases (GLDH).

Le paramètre le plus souvent dosé pour évaluer l'intégrité de la fonction rénale étant la créatinine, nous nous baserons sur ces mesures. La valeur limite au-delà de laquelle un individu est considéré en hypercréatinémie est fixée à 18 mg/L (normes LabOniris). De même, il sera considéré en hypocréatinémie en dessous de 11 mg/L. Lorsqu'une analyse revient à 18 mg/L et qu'une pathologie rénale est suspectée, la mention « dans les valeurs hautes » et ajoutée dans le compte-rendu. Cette notion sera prise en compte ici.

Les limites des valeurs usuelles sont fixées suivant les conventions adoptées au CISCO, d'après les normes LabOniris.

<b>Paramètre</b>	<b>Norme</b>
<b>Créatinine</b>	11-18 mg/L
<b>GGT</b>	< 25 UI/L
<b>GLDH</b>	< 10 UI/L
<b>PAL</b>	< 400 UI/L
<b>ASAT</b>	< 350 UI/L

*Tableau 18 : Normes des paramètres sanguins (LabOniris)*

#### **4. Ordonnances d'hospitalisation**

Les durées de traitement sont exportées à partir des catégories « Traitements reçus lors de l'hospitalisation » pour les fichiers Windows et « Ordonnance d'hospitalisation » pour les fichiers Sirius. Les jours de début et de fin de traitement sont inclus. Ainsi, un compte-rendu présentant « DOLIPRANE (paracétamol) : 20 mg/kg PO BID du 01/01/2022 au 15/01/2022 » sera enregistré comme 15 jours de traitement.

Cette section ne ressent pas tous les traitements. En effet, sont exclus :

- Les molécules administrées lors d'interventions chirurgicales nécessitant une couverture analgésique
- Les sédations temporaires dans le cadre d'examens complémentaires (tels que des examens d'imagerie par exemple)
- Les traitements inscrits sur les ordonnances de sortie et recommandations

L'ensemble des molécules administrées à chaque cheval a été exporté dans un classeur et une analyse des antalgiques les plus courants a ainsi pu être réalisée.

Afin d'étudier une possible corrélation entre les durées de traitement et les durées d'hospitalisation, les durées d'hospitalisations ont été consignées puis comparées aux durées de traitement.

La temporalité d'administration a également été étudiée. Ainsi, les dossiers ont été classés en trois catégories suivant la place du paracétamol dans la chronologie d'administration des analgésiques.

- Les dossiers « première intention », où le paracétamol a été mis en place dès l'admission ou avant admission puis poursuivi en hospitalisation
- Les dossiers « seconde intention », où au moins un protocole analgésique ne comprenant pas de paracétamol a été administré avant son utilisation
- Les dossiers « troisième intention ou plus », où le protocole analgésique a été revu au moins 2 fois avant l'administration de paracétamol

Le passage d'une voie d'administration à une autre pour la même molécule est ici considéré comme une revue du protocole.

*NB : Il est à noter que cette classification ne tient pas compte du fait que certaines réévaluations sont liées aux complications apparaissant au cours de l'hospitalisation. Ainsi, un cheval dont le protocole a déjà été revu deux fois présentant un pic d'hyperthermie motivant l'administration de paracétamol sera classé dans « troisième intention ou plus », y compris si la couverture du protocole analgésique précédent était satisfaisante*

## 5. Ordonnances de sortie

Les traitements à poursuivre après la sortie d'hospitalisation sont indiqués dans la partie « recommandations » pour les dossiers *Equins\_partage* et « ordonnance de sortie » pour les dossiers *Sirius*. L'ensemble des molécules à visée analgésiques présentent dans ces sections a été compilé dans un classeur.

## 6. Traitement statistique

Lorsqu'un résultat s'y prête, une analyse statistique est effectuée (évaluation de l'évolution des paramètres sanguins par exemple). Les résultats ne suivant pas une répartition normale, l'équivalent d'un test t non paramétrique est utilisé ici, soit un test u de Mann-Whitney. Le calcul des valeurs  $u$  est donnée par la formule en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Cette valeur est ensuite comparée à un tableau des  $u_{valeurs\_critiques}$  [61]. Un exemple de feuille de calcul est présenté en Annexe 1.

Il est important de garder à l'esprit que le nombre de données relativement réduit et la faible taille de l'échantillon ne permet pas de conclure à une différence statistiquement significative sur la plupart des résultats.

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - R_2$$

Figure 25 : Formule de calcul des valeurs u pour un test de Mann-Whitney [62]

## II) Résultats

### 1. Indications

#### a. Population

Chaque dossier correspond à un cheval (aucun cheval n'ayant reçu le traitement pour deux affections ou à la suite de deux consultations distinctes). Afin de respecter l'anonymat, un numéro a été attribué à chaque dossier, suivant leur ordre chronologique d'admission au CISCO.

Les admissions concernent des patients âgés de 24h à 25 ans.

La répartition des races est représentée dans la Figure 26. Le Selle Français est de loin la race la plus représentée et représente un peu moins d'un tiers de l'ensemble (29%). Les chevaux Origine Non Constatée (13%) et Origine Constatée (8%) complètent la première moitié. Les autres races sont présentes de manière sporadique et compte chacune pour moins de 6% de l'effectif.

Cas	Sexe	Date	Age	Race	Durée hospit	Durée ttt hospit	Durée ttt ordo de sortie	Durée ttt tot
01	Entier	05/10/21	4 mois	SF	65	24	0	24
02	Jument	26/12/21	16 ans	QH	65	40	14	54
03	Entier	05/01/22	1 jour	Trait	9	4	0	4
04	NR	14/03/22	6 ans	ONC	8	5	0	5
05	Entier	17/03/22	1 ans	SF	20	18	9	27
06	Entier	13/04/22	16 ans	PRE	40	5	0	5
07	Hongre	21/04/22	18 ans	Poney	4	3	0	3
08	Jument	30/04/22	9 jours	SF	24	15	0	15
09	Jument	02/05/22	8 ans	Demi-sang	10	8	14	22
10	Jument	06/05/22	15 ans	Welsh	20	19	0	19
11	Hongre	26/05/22	7 ans	OC	7	4	10	14
12	Jument	26/05/22	14 ans	TF	12	7	0	7
13	Jument	01/06/22	16 ans	TF	15	5	0	5
14	Entier	08/06/22	3 sem	SF	10	4	0	4
15	NR	29/06/22	19 ans	ONC	0	0	0	0
16	Jument	08/09/22	17 ans	Poney	21	20	9	29
17	Jument	02/10/22	22 ans	SF	18	1	0	1
18	Jument	02/10/22	22 ans	Pottok	24	11	5	16
19	Hongre	17/10/22	17 ans	ONC	38	30	0	30
20	Hongre	10/11/22	15 ans	OC	6	6	0	6
21	Hongre	17/11/22	17 ans	ONC	30	25	0	25
22	Hongre	23/12/22	26 ans	SF	5	4	0	4
23	Hongre	20/01/23	7 ans	SF	7	6	7	13
24	Hongre	23/01/23	21 ans	ONC	25	12	0	12
25	Hongre	03/02/23	7 ans	SF	14	7	0	7
26	Jument	15/02/23	13 ans	QH	51	32	0	32
27	Entier	20/03/23	1 ans	SF	17	2	0	2
28	Entier	27/04/23	2,5 mois	SF	8	4	0	4
29	NR	06/05/23	14 ans	Connemara	20	18	0	18
30	Hongre	31/05/23	20 ans	Fjord	0	0	31	31
31	Hongre	13/06/23	3 ans	AQPS	7	1	0	1
32	Jument	14/06/23	1 mois	Paint	33	12		12
33	Hongre	29/06/23	10 ans	PSA	28	27	6	33
34	Hongre	03/07/23	10 ans	SF	11	4	0	4
35	Jument	29/09/23	14 ans	Fjord	22	11	14	25
36	Hongre	09/10/23	9 ans	SF	9		0	0
37	Jument	11/10/23	18 ans	OC	18	9	0	9
38	Jument	15/11/23	4 ans	Shetland	14	12	0	12
39	Entier	23/11/23	10 ans	Barbe	16	11	0	11
<b>Min</b>			1 jour		0	0	0	0
<b>Med</b>			13 ans		16	7,5	0	7
<b>Max</b>			26 ans		65	40	31	54

Tableau 19 : Présentation générale de la population ; durée hospit : durée d'hospitalisation (j), durée ttt : durée de traitement au paracétamol en hospitalisation (j), durée ttt ordo de sortie : durée de traitement au paracétamol recommandée sur l'ordonnance de sortie d'hospitalisation (j), durée ttt tot : somme des durées de traitement (j), Med : médiane

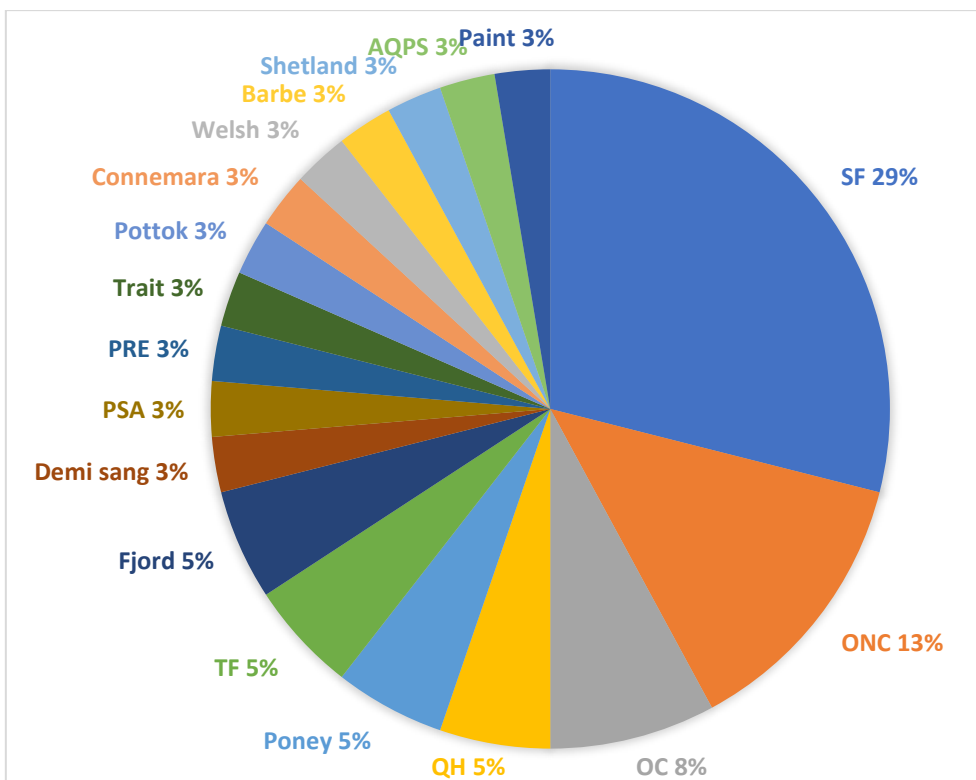


Figure 26 : Races des chevaux ayant reçu du paracétamol dans leur protocole analgésique après consultation au CISCO entre septembre 2021 et décembre 2023 (SF : Selle Français, ONC : Origine Non Constatée, QH : Quarter Horse, TF : Trotteur Français, PSA : Pur-Sang Anglais, PRE : Pure Race Espagnol, AQPS : Autre Que Pur-Sang)

La répartition des patients suivant l'âge à l'admission met en évidence une forte proportion de poulains de moins de 1 ans. Au-delà de 3 ans, la répartition est stable suivant les âges.

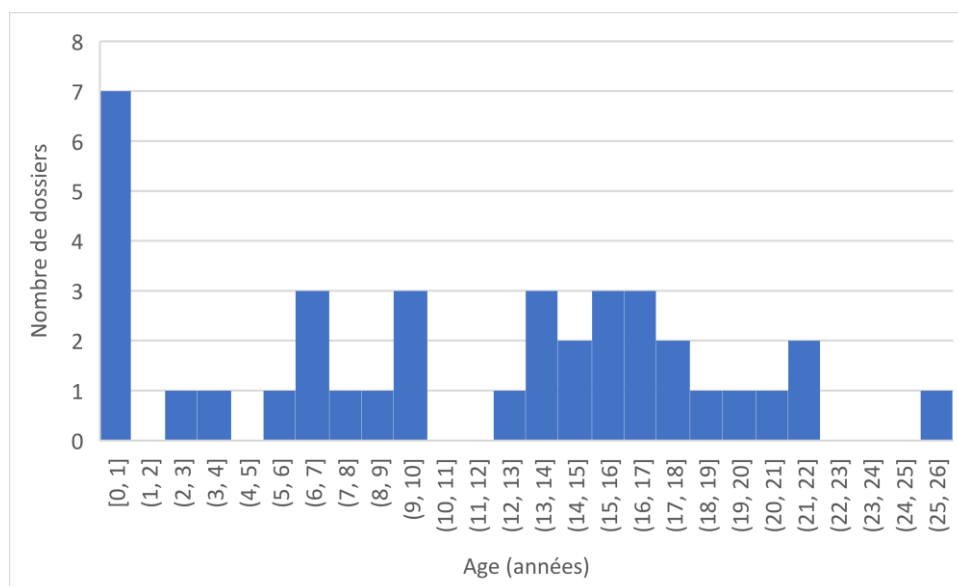


Figure 27 : Répartition des patients suivant l'âge à l'admission tous dossiers confondus (les intervalles excluent la borne inférieure et incluent la borne supérieure)

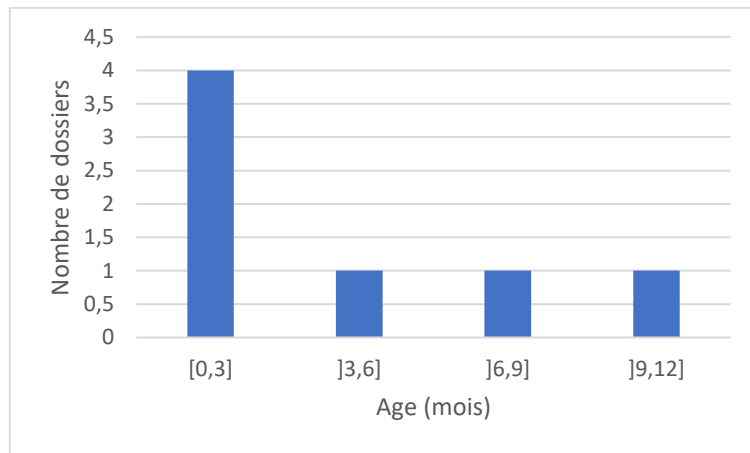


Figure 28 : Répartition des patients de moins de 1 an suivant l'âge à l'admission (les intervalles excluent la borne inférieure et incluent la borne supérieure)

## b. Pathologies

Cas	Motif de consultation	U	Diagnostic	Hyperthermie	Fourbure	Viscéral	Ostéo	Post chir	Septique
01	→ décubitus prolongé évoluant depuis 3 jours	U	• Parésie postérieure suspectée d'origine traumatique				X		
02	→ ténosynovite septique de la gaine digitale du membre AD évoluant depuis 10 jours	U	• zone abcédée en face palmaire du boulet, proximale au sésamoïde proximal médial, communiquant avec la gaine digitale	X					X
03	→ hernie inguinale		• hernie inguinale gauche rupturée avec incarceration intestinale			X		X	
04	→ exérèse d'un kyste dentigère associé à une fistule à la base de l'oreille gauche						X	X	X
05	→ plaies multiples membres avec rupture totale du tendon extenseur dorsal du doigt AG	U	• deux plaies délabrantes au niveau du canon du membre antérieur gauche associées à une rupture totale du tendon du muscle extenseur commun du doigt et à une fracture de de l'extrémité distale de l'os métacarpien II				X	X	X
06	→ insuffisance respiratoire sévère et collapsus trachéal évoluant depuis une semaine	U	• flaccidité trachéale • paralysie laryngée bilatérale de grade 4/4			X		X	
07	→ énucléation de l'oeil gauche		•			X		X	
08	→ omphalite et suspicion d'arthrite septique du jarret gauche et grasset gauche	U	• omphalite purulente, omphalo-ouraquite, omphalo-phlébite et une omphalo-artérite bilatérale • arthrite septique de l'articulation tibio-tarsienne du jarret gauche et des articulations fémoro-patellaires des grassets • foyers d'ostéomyélite dans le jarret gauche et les grassets • arthrite inflammatoire de l'articulation tibio-tarsienne du jarret droit				X		X



			<ul style="list-style-type: none"> <li>• légère pneumonie</li> </ul>						
09	→ suspicion de polyarthrite caractérisée par une boiterie sévère et un décubitus prolongé évoluant depuis environ un mois		<ul style="list-style-type: none"> <li>• suspicion de masse médiastinale, possiblement tumorale, ou moins probablement, inflammatoire</li> <li>• suspicion de névrite</li> </ul>				X	X	X
10	→ épisode de colique évoluant depuis 2 jours	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rupture vésicale et uropéritone</li> <li>• cystite hyperplasique polypeuse chronique focale, dont l'origine (inflammatoire ou infectieuse chronique, secondaire à des calculs vésicaux, tumorale) reste indéterminée</li> </ul>			X			
11	→ abcès au niveau de l'encolure droite → affection respiratoire évoluant depuis un mois → épisode de fourbure aigu évoluant depuis une semaine	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome Métabolique Equin</li> <li>• inflammation trachéale associée à une surinfection pulmonaire</li> </ul>			X			
12	→ fourbure des postérieurs évoluant depuis 1 mois	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fourbure chronique sévère des deux postérieurs</li> </ul>			X			
13	→ épisode de coliques évoluant depuis le matin même		<ul style="list-style-type: none"> <li>• pancréatite aigüe</li> <li>• stéatite nécrosante secondaire</li> </ul>				X		
14	→ hyperthermie évoluant depuis 5 jours	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rhodococcose</li> </ul>	X					X
15	→ bilan orthopédique suite à plusieurs épisodes de fourbure et à une suspicion de douleur scapulo-humérale		<ul style="list-style-type: none"> <li>• fourbure des antérieurs et du postérieur droit avec des signes de chronicité</li> <li>• ostéopénie d'origine indéterminée ce jour</li> <li>• hyperinsulinémie compatible avec un Syndrome Métabolique Equin</li> </ul>			X			
16	→ plaie profonde et délabrante en regard de l'articulation du coude droit	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>• plaie profonde et délabrante de 30 cm de longueur en face cranio-proximale du radius avec section du muscle extenseur radial du carpe et du muscle extenseur commun du doigt</li> </ul>				X	X	X
17	→ fracture mandibulaire unilatérale gauche, associée à une plaie pénétrante de la joue gauche	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fracture mandibulaire à gauche complète, discrètement déplacée, associée avec une plaie jugale communiquant avec la cavité orale</li> </ul>				X	X	X

18	→ suspicion de ténosynovite septique de la gaine digitale PD suite à une plaie évoluant depuis 1 journée	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>plaie profonde transversale à l'axe du membre sur 5 cm, en région plantaire du boulet avec atteinte septique de la gaine digitale, fracture de l'os sésamoïdien proximal latéral, section partielle du tendon fléchisseur superficiel et du tendon fléchisseur profond</li> </ul>				X	X	X
19	→ évaluation préopératoire pour arthrodèse du boulet du postérieur droit		<ul style="list-style-type: none"> <li>contracture boulet</li> </ul>				X	X	
20	→ ataxie évoluant depuis 3 semaines		<ul style="list-style-type: none"> <li>parésie chronique sévère des membres postérieurs, probablement secondaire à une atteinte de l'émergence es nerfs en région lombo-sacrée</li> </ul>				X		
21	→ abattement marqué, anorexie depuis 2 jours dans un contexte d'incontinence urinaire évoluant depuis 9 mois	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>rupture vésicale (uropéritoine), en lien avec un calcul urétral</li> </ul>			X			
22	→ suspicion d'arthrite septique de l'articulation interphalangienne proximale du PG	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>arthrite septique de l'articulation interphalangienne proximale du PG</li> </ul>				X		X
23	→ d'une plaie sévère en région inguinale droite	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>boiterie PD de grade 4/5</li> <li>plaie délabrante de 50 cm de long, 30 cm de profondeur à l'intérieur du pli de la cuisse, intéressant les fascias et le muscle cutané du tronc</li> </ul>				X		X
24	→ investigation d'une masse au niveau du pénis et prise en charge chirurgicale		<ul style="list-style-type: none"> <li>carcinome épidermoïde du pénis associé à un phénomène métastatique des ganglions inguinaux superficiels</li> </ul>			X		X	
25	→ hyperthermie et jetage		<ul style="list-style-type: none"> <li>gourme</li> </ul>	X					X
26	→ ulcère cornéen à l'oeil gauche		<ul style="list-style-type: none"> <li>ulcère cornéen superficiel à bords décollés à l'oeil gauche</li> </ul>			X			
27	→ exploration d'une hématurie et d'un abattement évoluant depuis 12h	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>perte de l'architecture du rein gauche compatible avec une hydronéphrose ou un hématome rénal</li> <li>masse dans le bassin compatible avec un anévrisme et/ou une fistule artério-urétérale</li> </ul>	X		X			

28	→ suspicion d'une arthrite septique du jarret gauche, évoluant depuis 8 jours	U	• ténosynovite septique de la gaine plantaire du tarse gauche				X		X
29	→ une boiterie PD avec suppression d'appui, évoluant depuis environ 8 jours	U	• entorse des ligaments collatéraux médiaux et à une hémarthrose de l'articulation tibio-talienne droite				X		
30	→ boiterie des deux postérieurs évoluant depuis 10 jours		• discopathie lombo sacrée sévère			X			
31	→ hyperthermie persistante évoluant depuis 10 jours	U	• pneumopathie broncho-interstitielle associée à EHV5	X					X
32	→ boiterie 4/5 AD → valgus sévère du carpe droit			X			X	X	
33	→ suspicion de fracture du coude gauche	U	• fracture de type 2 de l'olécrâne gauche d'origine traumatique				X	X	
34	→ arthroscopie du jarret gauche suite à la mise en évidence d'une fracture de la malléole latérale						X	X	
35	→ suspicion de ténosynovite septique et d'arthrite septique du boulet PD	U	• ténosynovite septique de la gaine digitale postérieure droite				X	X	X
36	→ hyperthermie et abattement	U	• suspicion d'une cause à médiation immunitaire, secondaire à un agent pathogène non mis en évidence ou une réaction médicamenteuse (notamment à l'AVEMIX ND)	X	X				
37	→ fracture de l'orbite gauche évoluant depuis quelques heures	U	• multiples fractures déplacées de la face à gauche				X	X	X
38	→ arthrodèse de l'épaule gauche				X		X	X	
39	→ plaie en face dorsale du boulet PG évoluant depuis le matin du jour même	U	• section complète du tendon extenseur long du doigt						X

Tableau 20 : Motifs de consultation et diagnostics (U : consultation d'urgence)

Dans une majorité des cas, le paracétamol a été choisi pour les chevaux présentant des douleurs ostéoarticulaires. Parmi ceux-ci, deux présentaient des affections du squelette axial et dix-huit des affections des membres.

Dix-sept dossiers, soit 45%, présentent une affection septique.

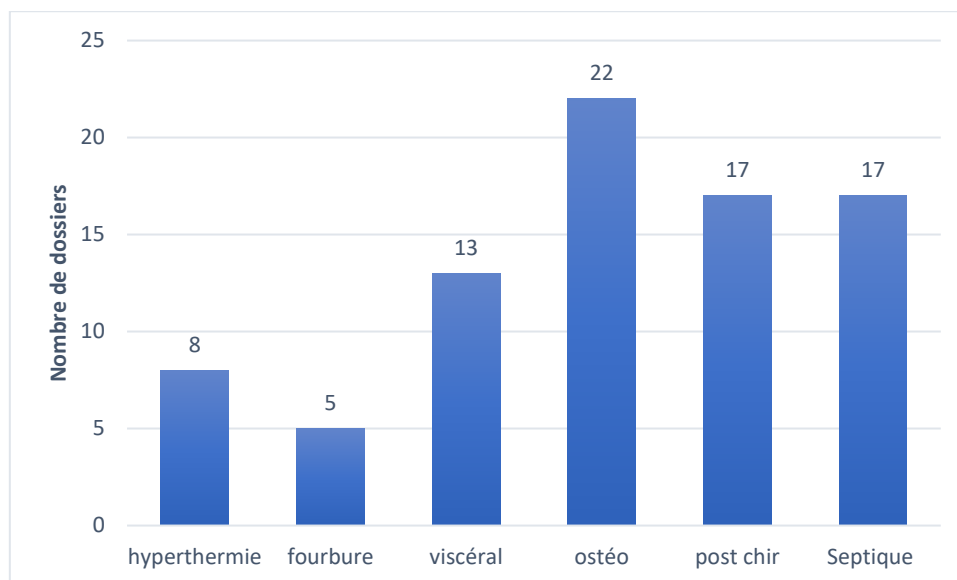


Figure 29 : Nombre de dossiers suivant le motif de prescription

Le Tableau 21 résume les dossiers présents dans deux catégories. On remarque qu'une majorité des douleurs ostéoarticulaires sont à l'origine d'affections septiques, et que cette catégorie constitue en majorité les cas de prise en charge per-opératoire.

Trois dossiers ont pu être classés dans trois catégories distinctes. Deux premiers dans Hyperthermie/Ostéo/Post chir et un troisième dans Fourbure/Ostéo/Post chir.

	Hyperthermie	Fourbure	Viscéral	Ostéo	Post chir	Septique
Hyperthermie	8	1	2	3	2	5
Fourbure	1	5	1	1	1	0
Viscéral	2	1	13	2	5	3
Ostéo	3	1	2	22	12	13
Post chir	2	1	5	12	17	8
Septique	5	0	3	13	8	17

Tableau 21 : Recouplement des dossiers présents dans deux catégories

Cas	Intervention(s)
02	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ténoscopie de la gaine digitale AD</li> <li>2. Ténoscopie de la gaine digitale du membre antérieur droit et débridement de l'os sésamoïde proximal médial</li> </ol>
03	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Réduction hernie inguinale gauche rupturée et castration inguinale bilatérale</li> <li>2. Drainage d'une collection liquidienne scrotale gauche et d'un hématome scrotal droit</li> <li>3. Drainage d'une collection liquidienne scrotale gauche et droite</li> </ol>
04	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Exérèse du kyste dentigère et de la fistule de l'oreille gauche</li> </ol>
05	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Exérèse et ostectomie segmentaire de l'os métacarpien rudimentaire II gauche associée à un débridement et un lavage de plaies AG</li> </ol>
06	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Laryngoplastie gauche</li> <li>2. Tentative de séparation des aryténoïdes à l'aide d'une sonde à ballonnet</li> <li>3. Trachéostomie permanente</li> <li>4. Reprise de la trachéostomie permanente</li> </ol>
07	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Énucléation, par technique trans-palpébrale, de l'œil gauche</li> </ol>
08	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Omphaléctomie sous anesthésie générale</li> <li>2. Lavage articulaire par arthroscopie sous anesthésie générale des articulations fémoro-patellaires gauche et droite et de l'articulation tibio-tarsienne gauche</li> <li>3. Drainage de l'abcès en regard de la veine jugulaire gauche</li> </ol>
11	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Débridement de l'abcès au niveau de l'encolure droite</li> </ol>
13	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Laparotomie exploratrice</li> <li>3. Débridement de la masse au niveau de l'encolure à droite</li> </ol>
16	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Débridement chirurgicale et suture de plaie en face crâniale du radius avec section du muscle extenseur radial du carpe et du muscle extenseur commun du doigt</li> </ol>
17	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pose d'une plaque d'ostéosynthèse LCP 4.5 étroite sur la branche horizontale de l'hémi-mandibule gauche et d'un cerclage dentaire Obwegeser</li> </ol>
18	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ténoscopie de la gaine digitale du postérieur droit, débridement chirurgical et suture de la plaie</li> </ol>
19	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Arthrodèse de l'articulation métatarso-phalangienne droite</li> </ol>
21	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retrait de calcul urétral par urétrotomie par abord périnéal</li> <li>2. Cystorraphie par laparotomie</li> </ol>
22	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Arthroscopie de l'articulation interphalangienne proximale du PG</li> </ol>
23	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Débridement chirurgical et suture de plaie face interne de la cuisse</li> </ol>
24	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Phallectomie totale avec urétrostomie périnéale</li> <li>2. Laparotomie exploratrice</li> </ol>
26	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Débridement de l'ulcère cornéen à l'aide d'une fraise rotative (Diamond burr) couplé à la réalisation d'une thermokeratoplastie</li> <li>2. Exérèse de la cupule enkystée et mise en place d'un nouveau cathéter sous-palpébral au niveau de la paupière supérieure</li> </ol>
28	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ténoscopie de la gaine tarsienne gauche</li> </ol>
32	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Réduction manuelle de luxation</li> <li>2. Arthrodèse carpo-métacarpienne droite</li> </ol>
33	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mise en place d'une plaque LCP 12 trous en face palmaire de l'ulna droit</li> </ol>
34	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Arthroscopie du jarret gauche</li> </ol>
35	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Arthroscopie de l'articulation métatarso-phalangienne droite</li> <li>2. Ténoscopie de la gaine digitale du postérieur droit</li> </ol>
37	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reconstruction faciale avec montage d'ostéosynthèse</li> <li>2. Énucléation transpalpébrale de l'oeil gauche</li> </ol>

<b>38</b>	1. Arthrodèse de l'épaule gauche
<b>39</b>	1. Débridement et suture de la plaie et ténorrhaphie du tendon long extenseur digital gauche

Tableau 22 : Interventions chirurgicales

## 2. Posologies

Parmi les 39 cas, 37 ont reçu le paracétamol à la dose de 20 mg/kg par voie orale deux fois par jour. Deux chevaux (cas 04 et 05) ont reçu des prescriptions à 10 mg/kg par voie orale deux fois par jour. Aucune similarité dans ces dossiers ne permet de conclure sur la raison de ce choix thérapeutique. Les administrations bijournalières se font à 8h puis 20h.

Dans tous les dossiers, la présentation utilisée est le DOLIPRANE 1G CP. Les posologies sont calculées avec une marge d'erreur de 0,5 g (arrondi au comprimé inférieur ou supérieur). Le médicament est ensuite broyé à l'aide d'un pilon puis dilué dans l'eau pour être administré à l'aide d'une seringue drogueuse.

L'histogramme représentant les durées de traitement est biaisé sur la droite (Figure 30). Ainsi, la moyenne à 12 jours est peu représentative. En effet, on remarque qu'elle est éloignée de la médiane, à 7 jours. La valeur minimale est fixée à 0 jours car deux patients n'ont reçu la molécule qu'après avoir quitté l'hôpital (cas 15 et 30).

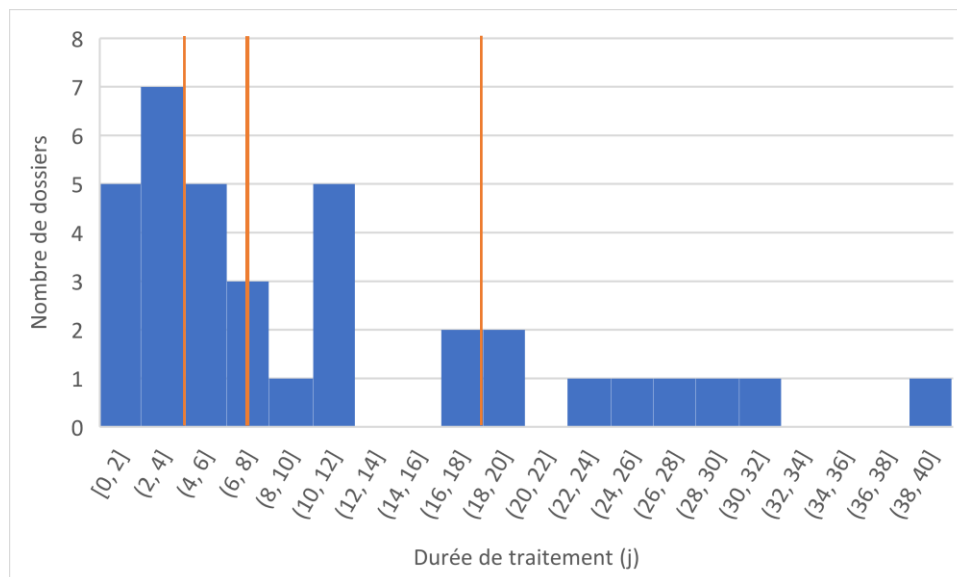


Figure 30 : Nombre de dossiers en fonction des durées de traitement

Paramètre	Q1	Q2	Med	Q3	Q4	Moy
Valeur (j)	0	4	7	18	40	12

Tableau 23 : Paramètres statistiques de répartition des durées de traitement (Q1 : valeur minimale, Q2 : deuxième quartile, Med : médiane, Q3 : troisième quartile, Q4 : valeur maximale, Moy : moyenne)

L'histogramme présentant les durées d'hospitalisation est également biaisé à droite (moyenne à 19 et médiane à 16 jours). Seuls 5 dossiers ont dépassé les 30 jours d'hospitalisation, allongeant ainsi la moyenne vers de plus longues durées. Deux chevaux (cas 15 et 30) n'ont pas été hospitalisés et ont reçu le paracétamol à la suite d'une consultation.

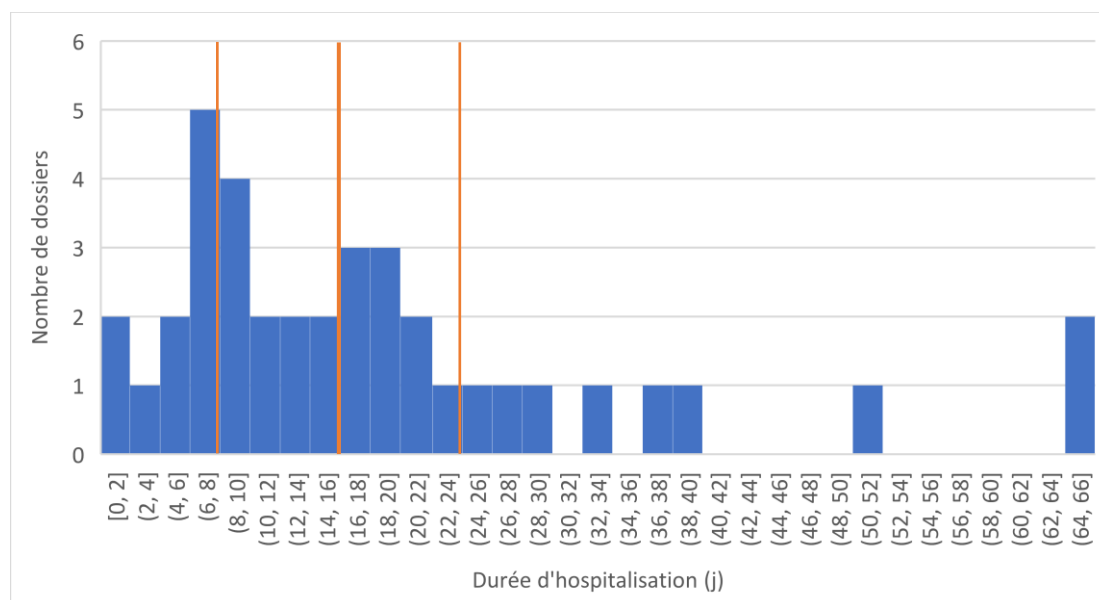


Figure 31 : Durées d'hospitalisation

Paramètre	Q1	Q2	Med	Q3	Q4	Moy
Valeur (j)	0	8	16	24	64	19

Tableau 24 : Paramètres statistiques de répartition des durées d'hospitalisation (Q1 : valeur minimale, Q2 : deuxième quartile, Med : médiane, Q3 : troisième quartile, Q4 : valeur maximale, Moy : moyenne)

Les durées d'hospitalisation étant très inégales, une analyse supplémentaire a été effectuée afin de déterminer si les traitements longs étaient systématiquement associés aux longues hospitalisations. D'après la répartition des rapports durée de traitement/durée d'hospitalisation laisse à penser qu'il n'existe pas de lien entre ces deux variables. Les calculs des coefficients de corrélation des deux séries ( $r_1 = 0,4$  pour les traitements en hospitalisation et  $r_2 = 0,2$  pour les durées totales de traitement) confirment les premières observations.

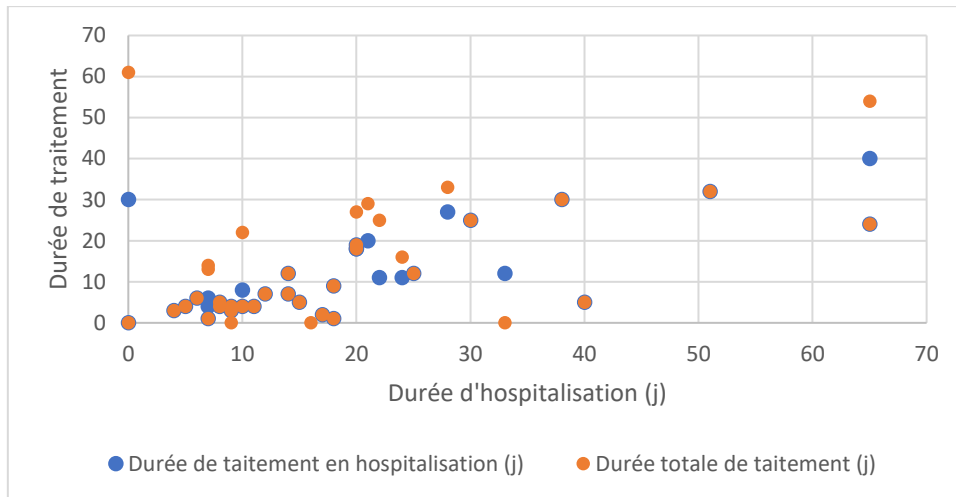


Figure 32 : Répartition des rapports durée de traitement/durée d'hospitalisation (chaque cas étant représenté par une marque)

Dans plus de la moitié des cas, le paracétamol apparaît dans le protocole analgésique en seconde intention. Pour une vaste majorité, la molécule de première intention est un AINS, et dans la quasi-totalité, il s'agit de la flunixin méglumine (principalement sous forme IV).

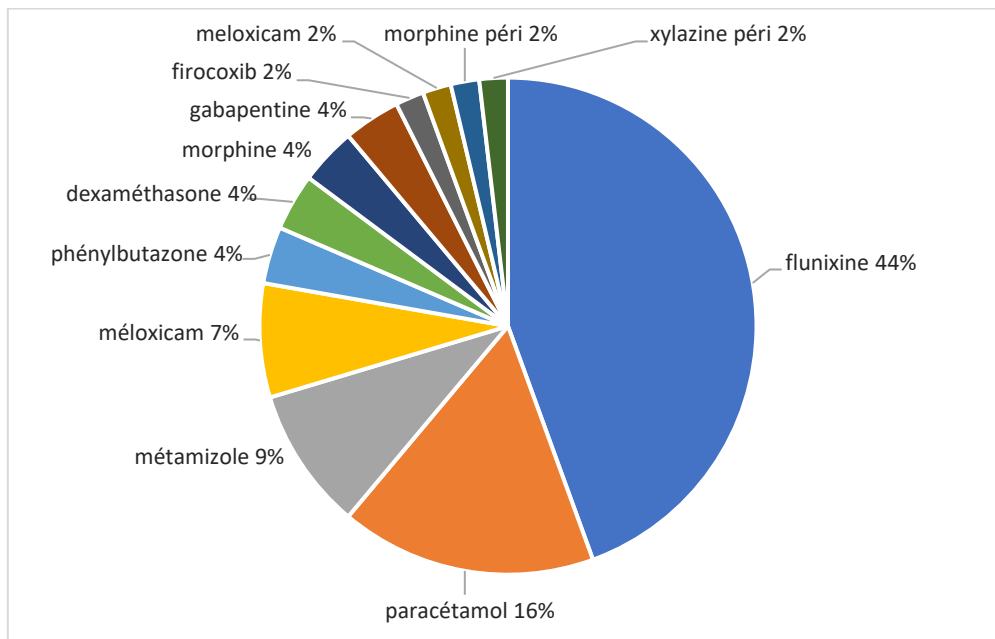


Figure 33 : Molécules analgésiques présentes dans les protocoles de première intention



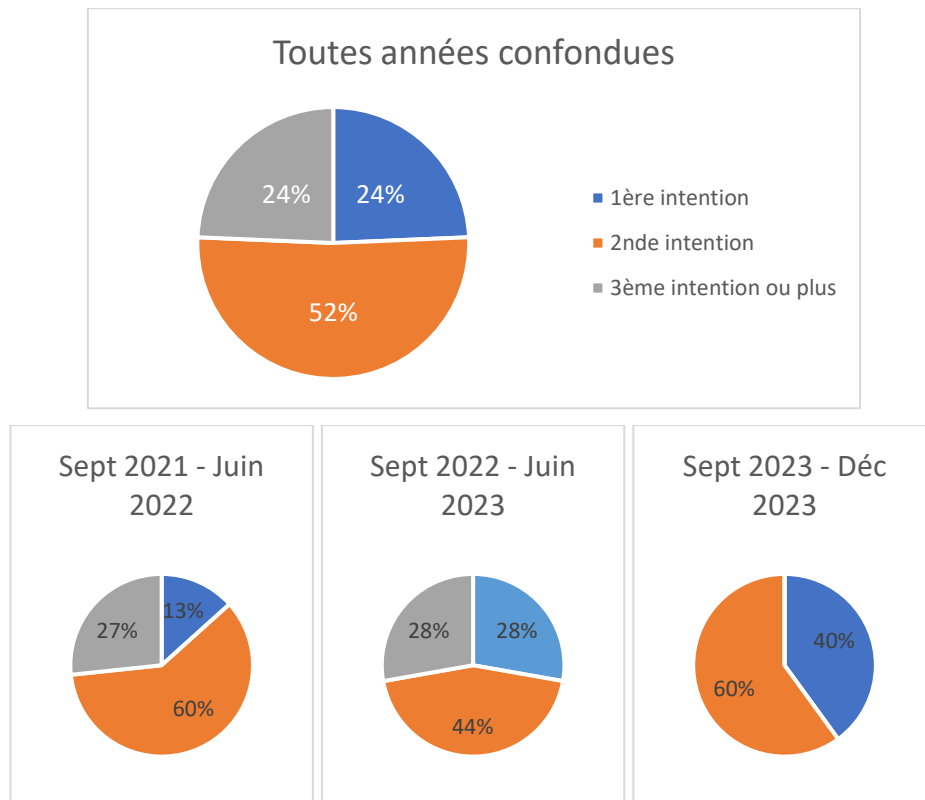


Figure 34 : Chronologie d'apparition du paracétamol dans le protocole analgésique

### 3. Associations

#### a. Analgésiques

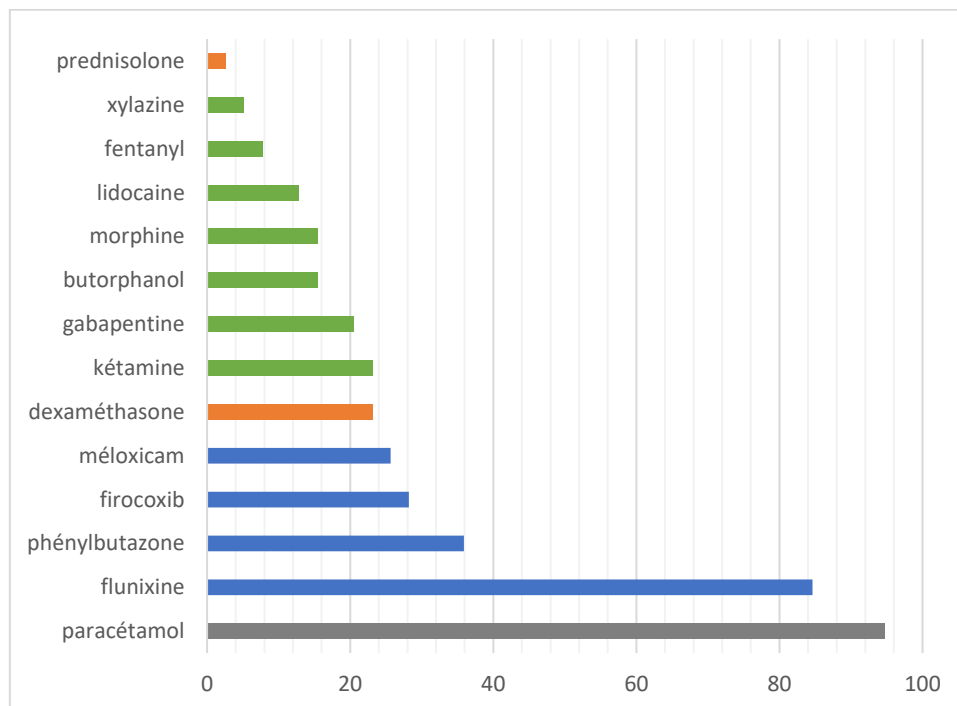


Figure 35 : Molécules reçues en association dans le protocole analgésique au cours de l'hospitalisation

La Figure 35 présente les molécules reçues en association dans le protocole analgésique au cours de l'hospitalisation. Un cheval n'ayant reçu du paracétamol qu'en recommandation, le pourcentage de protocoles incluant la molécule n'atteint pas exactement les 100%. La flunixin est de loin la seconde molécule analgésique présente dans les dossiers (84,6%). La première molécule à ne pas être classée parmi les AINS est la dexaméthasone, un AIS, présent dans 23% des dossiers

#### b. Antibiotiques

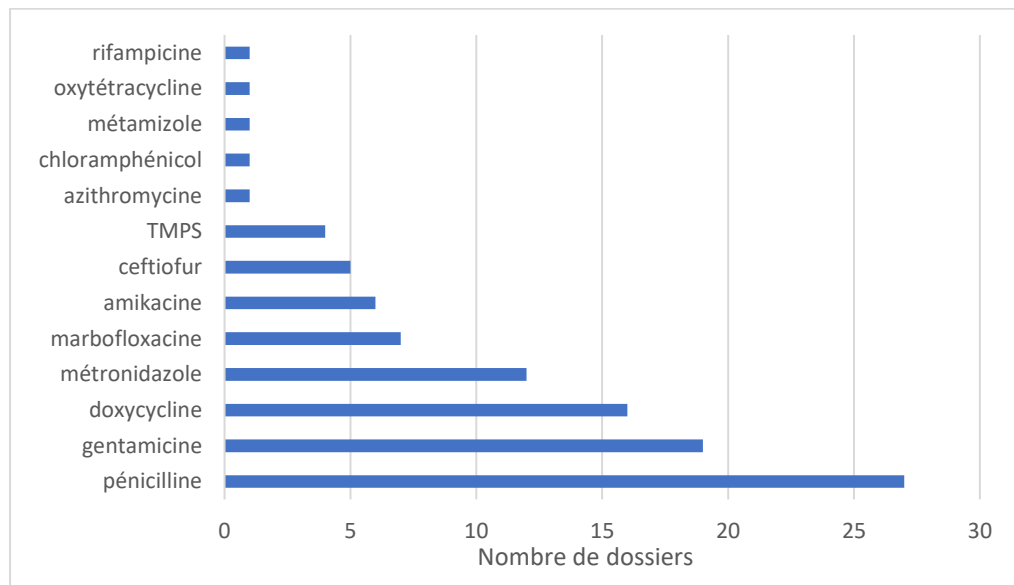


Figure 36 : Association avec les antibiotiques

L'antibiotique le plus utilisé est la pénicilline, présente dans 27 dossiers (Figure 36). On remarque sur ce graphique la place de l'amikacine, particulièrement utilisé lors d'injection sous garrot pour les affections septiques des membres, cette catégorie constituant une proportion non négligeable de la population étudiée.

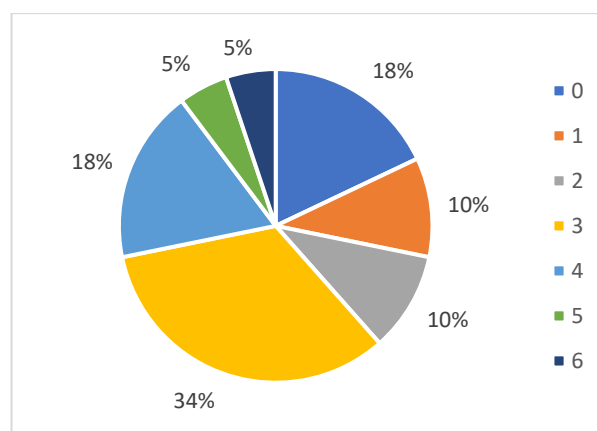


Figure 37 : Nombre de molécules antibiotiques administrées

Sur la Figure 37 est présentée la répartition des dossiers suivant le nombre de molécule antibiotiques différentes administrées. Un tiers des dossiers mentionne une trithérapie (pénicilline, gentamicine, métronidazole).

### c. Thérapeutiques annexes adjuvantes

Les traitements mentionnés dans la section « traitements reçus au cours de l’hospitalisation » ne faisant partis ni des molécules analgésiques ni des antibiotiques mais participant néanmoins à la gestion de la douleur ou au confort en hospitalisation sont recensés dans la Figure 38 et le Tableau 25.

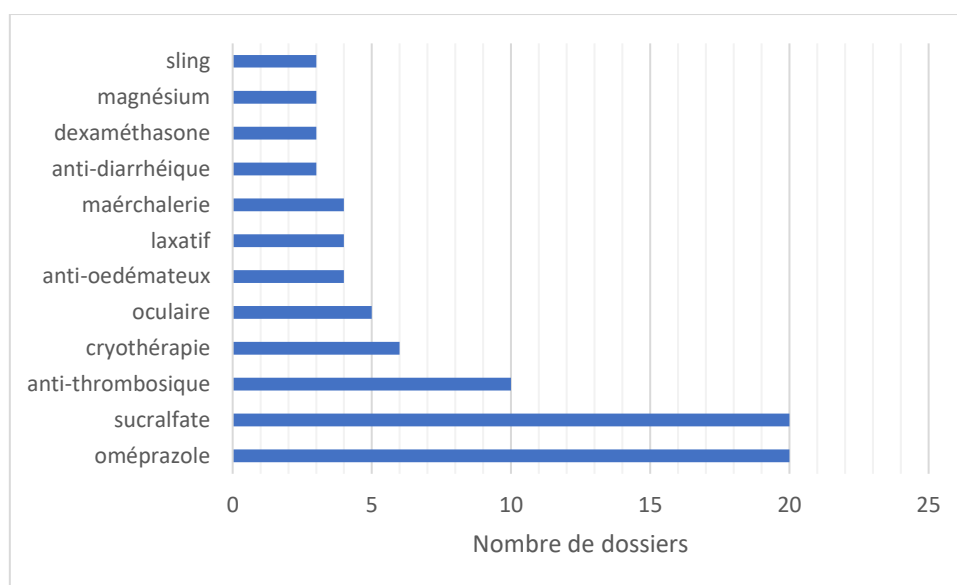


Figure 38 : Traitements complémentaires mis en place

#### PRÉSENTS DANS AU MOINS 2 DOSSIERS

#### PRÉSENTS DANS AU MOINS 1 DOSSIER

Antitoxine tétanique	Anti-coagulant
Insuline	Bande de repos
Laser	Cales de pied
Massages	DERMAFLON NDH
Métamizole	Douche froide
Myorelaxant	Metformine
Paraffine	Hyaluronate de sodium
Trichlorméthiazide	Hydrochlorothiazide
Vitamine E	Indométhacine
Sol molletonné	Métronidazole
	Mucolytique

Neuroprotecteur
Nystatine
Protecteur rénal
Râpage dentaire
Scopolamine
Sonde urinaire
Tiludronate
<i>Tissue plasminogen activator</i>
Transfusion
Valaciclovir
Vitamine C
Vitamine E, sélénium
Pommade A313

Tableau 25 : Traitements complémentaires mentionnées dans moins de 3 dossiers

Les traitements les plus représentés sont les protecteurs gastriques (sucralfate et oméprazole). Ils sont présents dans 20 dossiers chacun. Certains patients ont reçu l’un, l’autre, les deux combinés, voire aucun. La Figure 39 présente les pourcentages de répartition des trois catégories.

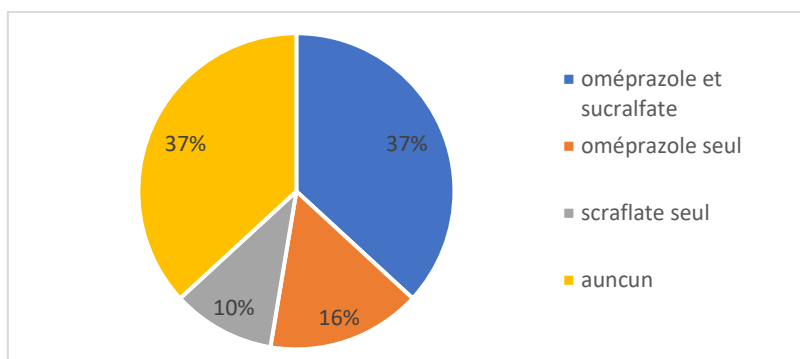


Figure 39 : Répartition des administrations de protecteurs gastriques

## 4. Complications

### a. Complications cliniques

La Figure 40 expose les complications mentionnées dans deux dossiers ou plus. La première complication rapportée est l’hyperthermie. On retrouve ensuite plusieurs signes cliniques évocateurs de douleur comme la tachypnée, la tachycardie, un ralentissement de transit ou bien encore des coliques.

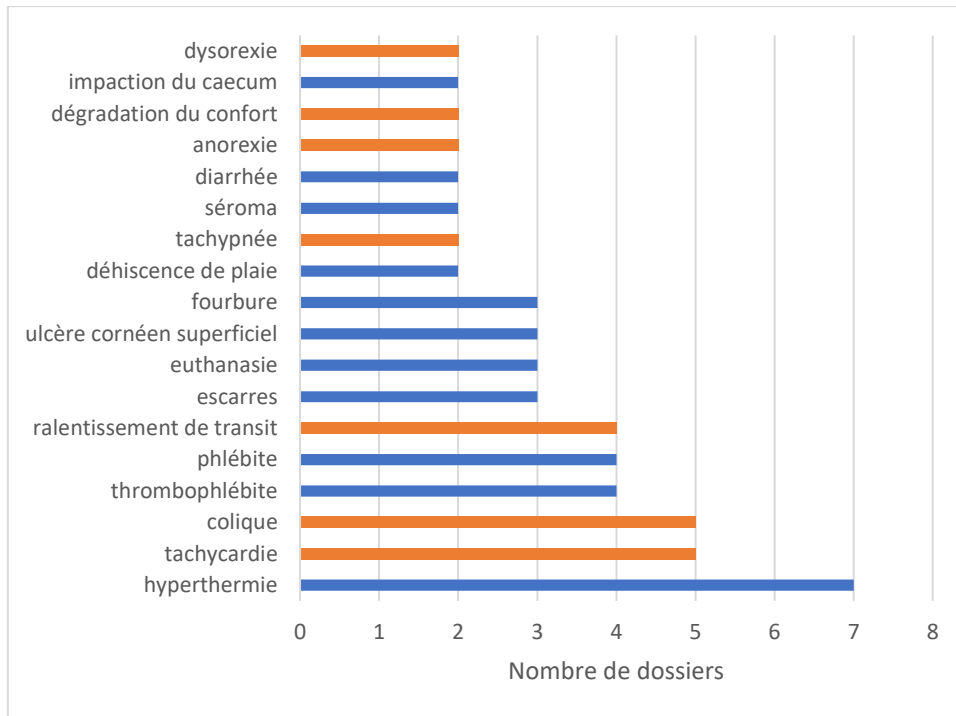


Figure 40 : Principales complications d'hospitalisations rapportées (en orange : signes systémiques évocateurs de douleurs)

### b. Complications rénales

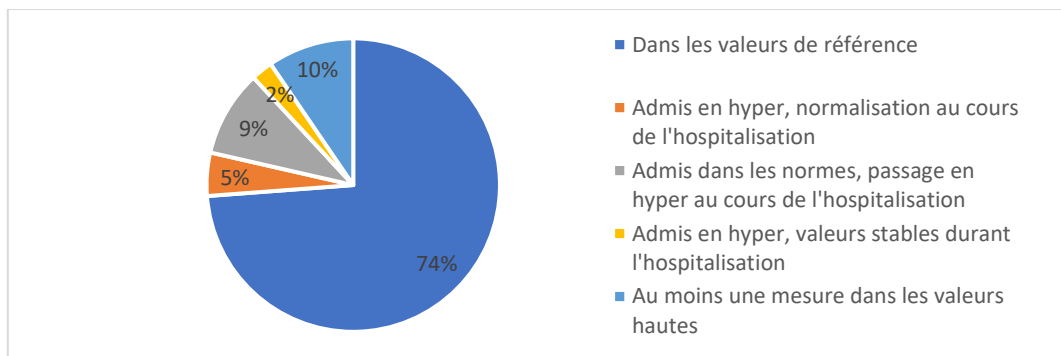


Figure 41 : Suivi des paramètres rénaux à l'admission et durant l'hospitalisation

Près d'un quart des chevaux de l'étude ont présenté, ou sont suspectés d'avoir présenté, une insuffisance rénale lors de leur admission ou au cours de leur hospitalisation. Moins de 2% (un dossier) mentionne des paramètres élevés sans traitement spécifique car il s'agit d'une visite sans hospitalisation.

### c. Complications hépatiques

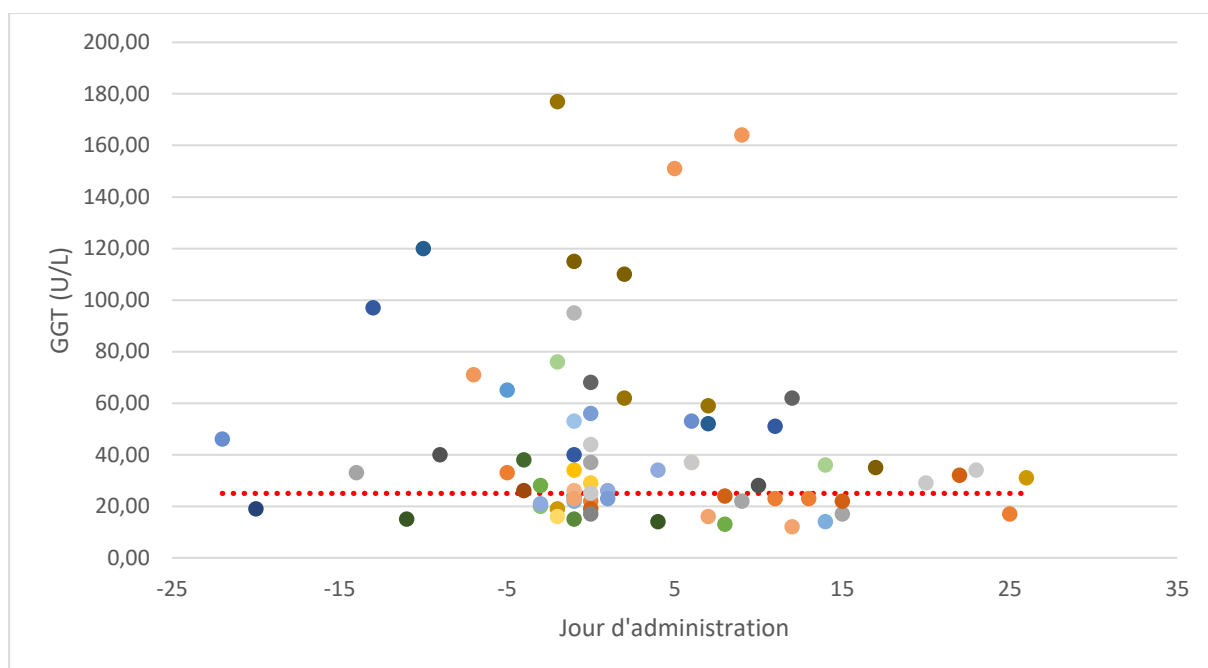


Figure 42 : Mesures des GGT suivant le jour de début de traitement au paracétamol et moyenne des valeurs avant et après début de traitement. Chaque point représente une mesure, chaque couleur représente un individu. La limite des valeurs usuelles est fixée à 25 UI/L (ligne rouge discontinue).

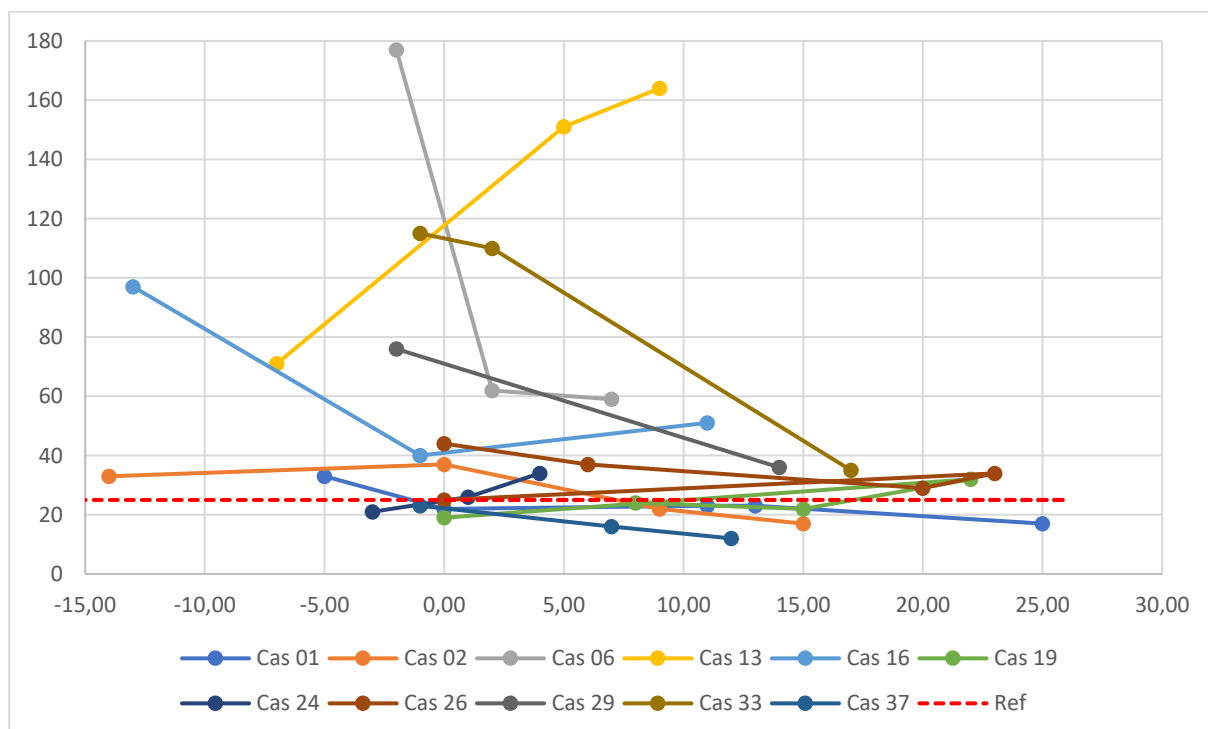


Figure 43 : Mesures des GGT suivant le jour de début de traitement au paracétamol et moyenne des valeurs avant et après début de traitement pour les chevaux présentant au moins trois mesures

La majorité des données se concentrent autour de J0 (premier jour d'administration, Figure 42). De nombreux chevaux présentent des valeurs élevées (Figure 44), y compris avant ou le jour de la

première administration. En effet, 25 mesures sur 37 dépassent le seuil à  $J \leq 0$  (soit 68%), tandis que 21 mesures sur 36 le dépassent pour  $J > 0$  (soit 58%). Le test de Mann-Whitney associé ne permet pas de conclure à une différence significative ( $p > 0,05$ ).

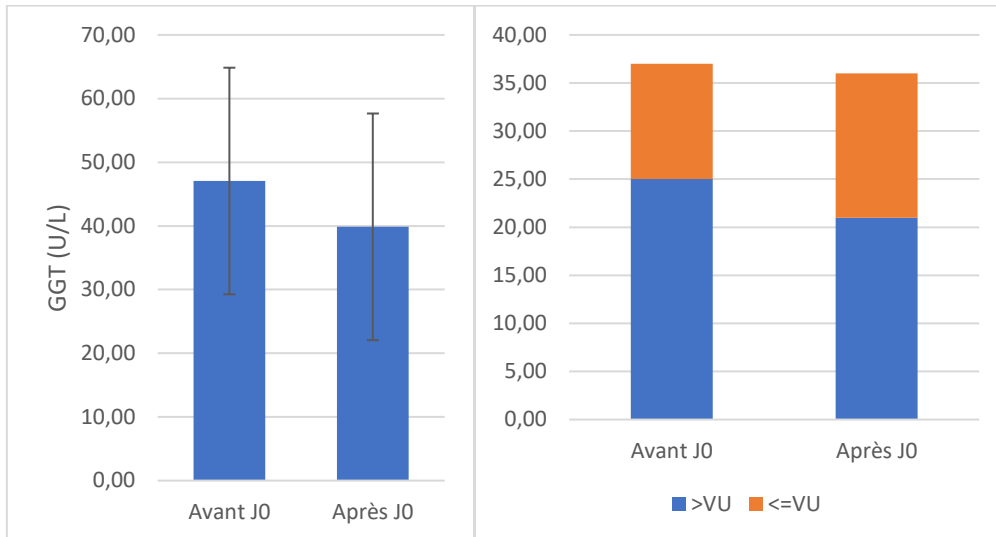


Figure 44 : Moyenne et nombre de mesures de GGT inférieures ou égales et supérieures aux valeurs de référence avant et après début de traitement au paracétamol

Une analyse similaire a été menée sur les mesures des ASAT, autre paramètre hépatique (Figure 45). Cette enzyme étant peu spécifique du foie (il existe des ASAT musculaires, digestives...), les résultats sont donc à interpréter avec réserve.

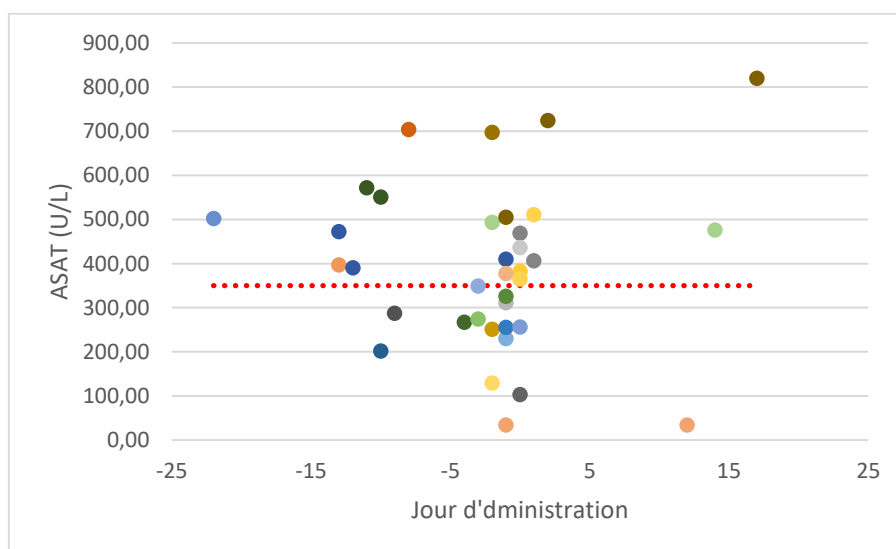


Figure 45 : Mesures des ASAT suivant le jour de début de traitement au paracétamol. Chaque point représente une mesure, chaque couleur un individu. La limite des valeurs usuelles est fixée à 350 UI/L (ligne rouge discontinue).

Le faible nombre de mesures (30 avant début du traitement, 6 après début du traitement) rend difficile toute analyse statistique ( $p$  value avec test de Mann-Whitney  $> 0,05$ ).



Figure 46 : Moyenne et nombre de mesures des ASAT inférieures ou égales et supérieures aux valeurs de référence avant et après début de traitement au paracétamol

Si la moyenne de valeurs augmente légèrement après le début de traitement, le nombre de valeurs supérieures à la moyenne reste très limité (5 mesures). Ce biais est notamment dû au faible nombre de mesures.

Cas	Motif/diagnostic	Origine(s) suspectée(s)
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ataxie évoluant depuis 3 semaines</li> <li>○ parésie chronique sévère des membres postérieurs, probablement secondaire à une atteinte de l'émergence es nerfs en région lombo-sacrée</li> </ul>	→ décubitus prolongé (CK augmenté en parallèle)
29	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ une boiterie PD avec suppression d'appui, évoluant depuis environ 8 jours</li> <li>○ entorse des ligaments collatéraux médiaux et à une hémarthrose de l'articulation tibio-talienne droite</li> </ul>	→ souffrance hépatique sous-jacente (augmentation des GGT en parallèle)
33	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ suspicion de fracture du coude gauche</li> <li>○ fracture de type 2 de l'olécrâne gauche d'origine traumatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ souffrance hépatique sous-jacente</li> <li>→ intervention chirurgicale en décubitus latéral (pas d'augmentation des CK)</li> </ul>
39	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ plaie en face dorsale du boulet PG évoluant depuis le matin du jour même</li> <li>○ section complète du tendon extenseur long du doigt</li> </ul>	→ embolie gazeuse (après ouverture du cathéter jugulaire)

Tableau 26 : Détails des cas présentant au moins une mesure d'ASAT sanguins supérieures aux valeurs usuelles et hypothèses sur l'origine de ces augmentations



Sont présentés en

Figure 47 et Figure 48 des graphiques similaires pour les GLDH et PAL deux autres enzymes hépatiques. Les premiers sont spécifiques de lésions des hépatocytes et le seconds, marqueurs de cholestases. Dans les deux cas, le nombre de mesures (6 et 21 respectivement), prévient toute analyse. En effet, la GLDH a été dosée qu'uniquement sur les premiers cas d'utilisation de paracétamol. Les PAL, en revanche font partie du bilan sur les analyseurs du laboratoire équin mais ne sont pas dosées lorsque le prélèvement est envoyé au laboratoire central.

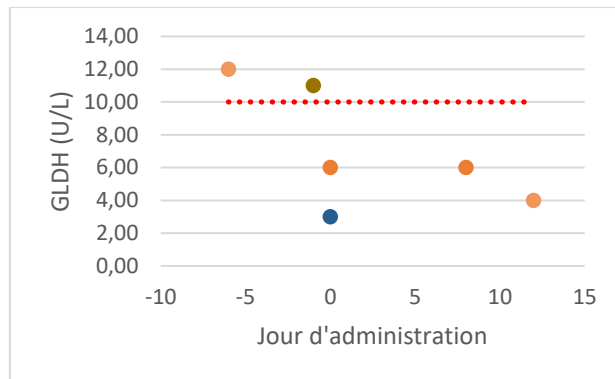


Figure 47 : Mesures des GLDH suivant le jour de début de traitement au paracétamol. Chaque point représente une mesure, chaque couleur un individu. La limite des valeurs usuelles est fixée à 10 UI/L (ligne rouge discontinue).

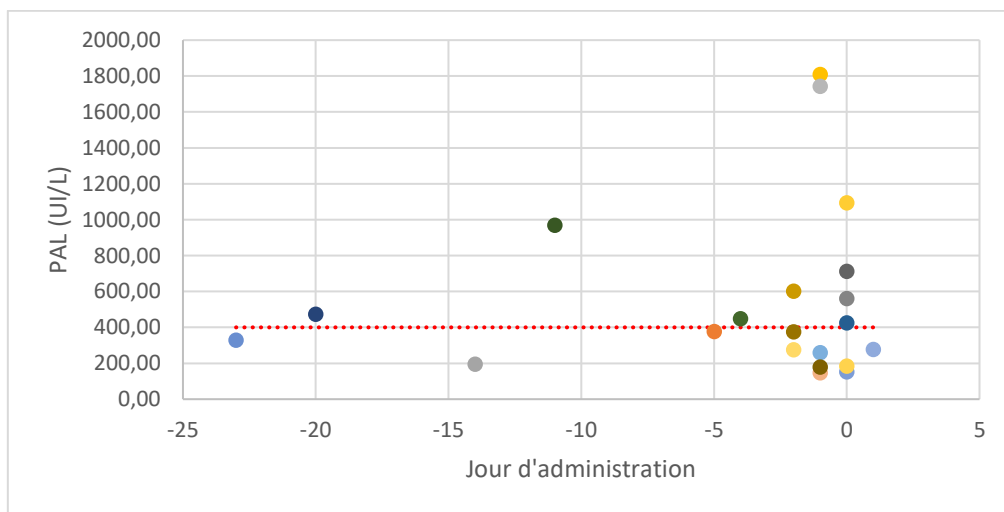


Figure 48 : Mesures des PAL suivant le jour de début de traitement au paracétamol. Chaque point représente une mesure, chaque couleur un individu. La limite des valeurs usuelles est fixée à 400 UI/L (ligne rouge discontinue).

## 5. Évolution des pratiques

Le premier dossier incluant une prescription de paracétamol est daté du 05 octobre 2021. Il s'agit d'un poulain présentant un compression nerveuse cervicale à l'origine d'un décubitus. Trois cas sont rapportés dans les 5 mois suivant.

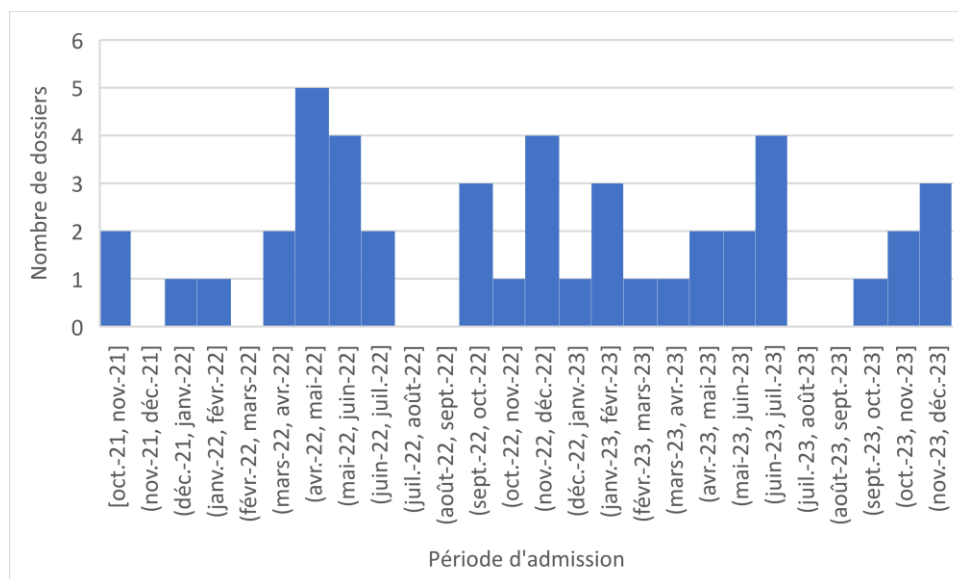


Figure 49 : Nombre de dossiers par date d'admission (périodes allant du 5 de chaque mois au 5 du mois suivant)

NB : Le centre étant fermé en juillet et août, il est attendu qu'aucun cas ne soit enregistré durant ces périodes.

Période	Sept 2021 - Juin 2022	Sept 2022 – Juin 2023	Sept 2023 – Déc 2023
Nombre de cas	15	19	5
Nombre moyen de cas par mois	1,5	1,9	1,25

Tableau 27 : Nombre de cas et nombre moyen de cas par mois par années scolaires

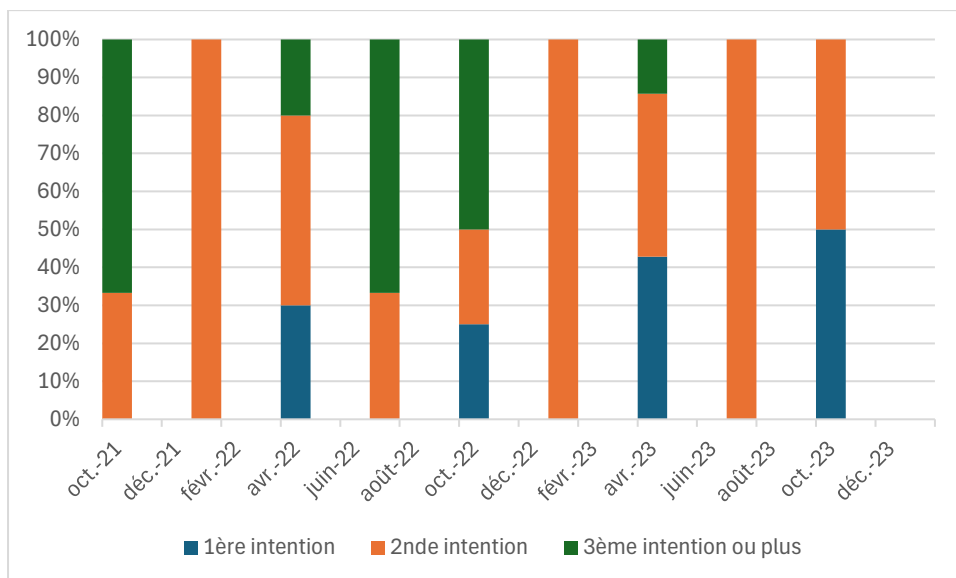


Figure 50 : Évolution des chronologies d'apparition du paracétamol dans le protocole analgésique (les intervalles sont définies du 5 du mois au 5 du deuxième mois suivant)

La Figure 50 présente l'évolution des chronologies d'apparition du paracétamol dans le protocole analgésique. Dans les premiers dossiers, la molécule est utilisée en 3<sup>ème</sup> intention ou au-delà. Les premiers dossiers rapportant l'utilisation en première intention dans la période avril-juin 2022. À partir de juin 2023, lorsqu'il est intégré au protocole, le paracétamol est systématiquement introduit en 1<sup>ère</sup> ou en 2<sup>nde</sup> intention.

### III) Étude détaillée de 5 protocoles

#### 1. Population

Les dossiers développés dans cette partie ont été choisis afin de permettre une représentation optimale des protocoles élaborés au CISCO. Le cas 1 est le premier patient à avoir reçu la molécule.

#### 2. Cas 1

##### a. Admission

Le cas 1 est un poulain Selle Français de 4 mois destiné à une activité de saut d'obstacles présenté en urgence au CISCO le 05/10/21 pour un décubitus prolongé évoluant depuis le 02/10. Le 03/10, à la constatation du décubitus, il reçoit de l'ANTALZEN ND (flunixinine méglumine) IV, 1L d'ENERGIDEX ND (sorbitol, glucose) et 3L de RINGER LACTATE. Le 04/10, toujours couché, 5 ml de DEXADRESON ND (dexaméthasone) sont administrés.

L'examen clinique d'admission révèle une parésie postérieure spastique probablement d'origine traumatique. Une atteinte de la moelle épinière en région thoraco-lombaire ou sacrée est suspectée mais n'a pu être objectivée par radiographie simple. Il est hospitalisé pour une prise en charge médicale intensive.

Les analyses sanguines sont en faveur d'un phénomène inflammatoire (leucocytose neutrophilique et monocytose modérées associées à une hyperfibrinogénémie), d'une déshydratation modérée (hémococoncentration, hyperlactatémie), d'un jeun prolongé ou moins probablement une hémolyse (hyperbilirubinémie modérée) et d'une myosite, probablement secondaire au décubitus (augmentation modérée des enzymes musculaires (CK, ASAT), hyperlactatémie).

##### b. Évolution clinique et prise en charge

La douleur est dans un premier temps gérée par l'administration d'ANTALZEN ND (flunixinine méglumine) à 1,1 mg/kg IV SID puis BID et d'EQUIOXX ND (firocoxib) à 0,1 mg/kg PO SID.

Après 2 jours d'hospitalisation, le patient est référé pour un scanner de la région postérieure sous anesthésie générale. L'examen met en évidence une compression ventrale de la moelle épinière en T17-T18 secondaire à une tuméfaction des tissus mous. L'absence de lésion déplacée de la colonne vertébrale permet la mise en place d'une rééducation progressive.

À partir du 08/10, un protocole de physiothérapie (laser sur la ligne du dos, mobilisation des membres et massages profonds) est mis en place. Une amélioration clinique graduelle est rapportée, conduisant à des levers sans assistance à partir de 04/12.

### c. Complications

Le 10/10, une augmentation des paramètres rénaux en faveur d'un début d'insuffisance rénale a motivé une remise sous fluidothérapie pendant 48 heures. Les traitements néphrotoxiques (anti-inflammatoires) sont arrêtés, et les paramètres rénaux restent dans les normes pour le reste de l'hospitalisation. Le traitement analgésique est également adapté, avec l'ajout DUROGESIC (fentanyl 100 µg/h patch) 2 patchs à l'intérieur de la cuisse sur 17 jours, de DOLIPRANE ND (paracétamol) 20 mg/kg PO BID sur 24 jours et de GABAPENTINE NDH (gabapentine) 10 mg/kg PO BID pendant 41 jours. Les traitements analgésiques sont arrêtés progressivement à partir du 29/10 puis complètement au 22/11 et le confort reste bon.

Des escarres superficielles sont apparues au niveau de la pointe des jarrets, de la pointe des hanches, au niveau des épaules et en face dorsale des boulets antérieurs. Des soins locaux, l'utilisation de matelas anti-escarres et un changement de décubitus toutes les quatre heures ont permis une évolution favorable.

Le 12/10 et le 9/11, des signes de coliques légers sont observés et résolus médicalement.

### d. Conclusion

Ce cas présente donc la gestion d'un poulain de 4 mois présentant une parésie postérieure spastique ayant pour origine une compression de la moelle épinière. Le paracétamol a été utilisé ici en 2<sup>nd</sup>e intention, association avec le fentanyl en patch et la gabapentine, du fait de l'impossibilité d'administrer des traitements néphrotoxiques. Les paramètres rénaux ont en effet cessé d'augmenter, même si un retour à la normale n'a pas été observé durant l'hospitalisation. La couverture analgésique a cependant été bonne et aucun paramètre hépatique n'a dépassé les valeurs de référence.

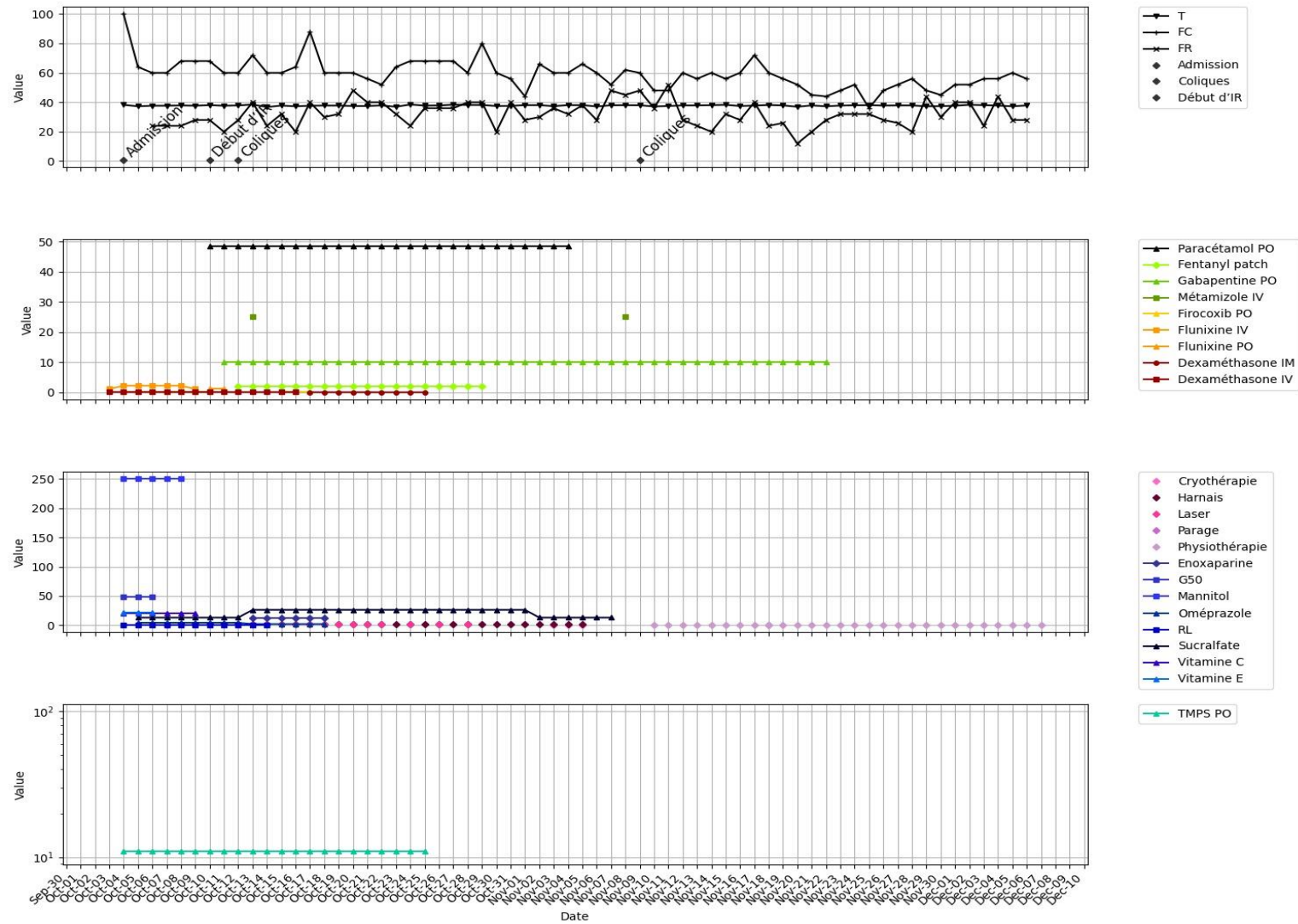


Figure 51 : Suivi de fréquence cardiaque (bpm), fréquence respiratoire (mpm), température rectale (°C) et traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 1 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires)

### 3. Cas 2

#### a. Admission

Le cas 2 est une jument Pottok de 22 ans pesant 386 kg à la retraite référée au CISCO en urgence le 02/10/22 pour une suspicion de ténosynovite septique de la gaine digitale du postérieur droit à la suite d'une plaie dans la journée. Avant son arrivée au CISCO, elle reçoit de la flunixin par voie intraveineuse.

L'examen d'admission révèle une plaie profonde transversale à l'axe du membre sur 5 cm, en région plantaire du boulet associée à une boiterie de grade 4/5 du postérieur droit. Les examens complémentaires permettent de confirmer une atteinte septique de la gaine digitale et d'une fracture de l'os sésamoïdien proximal latéral. Une atteinte des tendons ne peut être exclue en raison de la difficulté d'exploration échographique due la présence de gaz et d'œdèmes sous-cutanés. Un bandage wet-to-dry est mis en place et elle est hospitalisée pour prise en charge chirurgicale sous ténoscopie le lendemain.

Les analyses sanguines sont compatibles avec une souffrance hépatique d'origine parasitaire ou alimentaire (discrète augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, GGT)). L'augmentation des CK est compatible avec l'anamnèse de l'animal.

Paramètre	Valeur	Valeurs usuelles
<b>Protéines totales</b>	73 g/L	53 - 73 g/L
<b>Dont albumine</b>	36 g/L	29-41 g/L
<b>Créatinine</b>	8,8 mg/L	11 - 18 mg/L
<b>ASAT</b>	472 UI/L	< 350 UI/L
<b>GGT</b>	97 UI/L	< 25 U/L
<b>CK</b>	987 UI/L	< 150 U/L

Tableau 28 : Anomalies sanguines sur la prise de sang d'admission du cas 2 (valeurs de référence LabOniris)

#### b. Évolution clinique et prise en charge

Le 02/10 est réalisée une ténoscopie de la gaine digitale du postérieur droit, débridement chirurgical et suture de la plaie sous anesthésie générale. Le protocole inclut donc des molécules à visée analgésiques comme présenté dans le Tableau 29.

	<b>Molécules</b>	<b>Dose et voie d'administration</b>
<b>Médication préopératoires</b>	Flunixin	1,1 mg/kg IV
	Acépromazine	0,04 mg/kg IM
<b>Prémédication</b>	Morphine	0,1 mg/kg IV
	Médétomidine	7 µg/kg
<b>Induction</b>	Kétamine	2,2 mg/kg IV
	Diazépam	0,05 mg/kg IV
<b>Entretien</b>	Sévoflurane	2 %
<b>Sédation de réveil</b>	Médétomidine	1,4 mg/kg IV

Tableau 29 : Protocole anesthésique et analgésique pour la ténoscopie du cas 2

Après contrôle radiographique et suture de la plaie, un plâtre est mis en place remontant à mi-jambe. À la suite d'un œdème du jarret, le plâtre est adapté puis bivalvé le 04/10 puis le 05/10 (2 et 3 jours post-chirurgie). Le confort est bon en post-opératoire, grâce à la mise en place d'un protocole à base de CRONYXIN ND (flunixin méglumine) à 1,1 mg/kg IV BID (une journée) et relais avec de la FINADYNE PATE ND (flunixin méglumine) 1,1 mg/kg PO SID.

Une atteinte septique sévère de la gaine digitale du membre postérieur droit est confirmée le 03/10 (214 850 cellules/µL, 91,5% de neutrophiles, 65 g/L de protéine à la ponction articulaire), et résolue progressivement au cours de l'hospitalisation.

### c. Complications

Elle présente à partir du 07/10 de discrètes diarrhées. L'échographie et la palpation transrectale permettent de diagnostiquer une colite du colon dorsal droit, possiblement en lien avec l'administration d'anti-inflammatoires. Le protocole est alors adapté pour remplacer la flunixin par du RHEUMOCAM ND (méloxicam) à 0,6 mg/kg PO, ce qui permet une disparition des signes cliniques digestifs à partir du 10/10.

Le 10/10, la jument présente un épisode d'hyperthermie associé à une tachycardie et une dégradation marquée de son confort. Une radiographie met en évidence une réaction osseuse modérée de l'os sésamoïde proximal latéral (ostéolyse) en regard du lit fragmentaire et médial pouvant laisser suspecter un phénomène d'ostéomyélite. Un changement d'anti-inflammatoire pour de l'EQUIOXX ND (firocoxib) à 0,1 mg/kg PO BID ainsi qu'un traitement analgésique à l'aide de MORPHINE ND (morphine) à 0,17 mg/kg par voie intramusculaire sont réalisés. Le lendemain, une absence d'amélioration du confort et face à un ralentissement de transit imputé à l'administration systémique de morphine, un cathéter péri-dural est mis en place, permettant l'administration d'analgésiques : xylazine 0,17 mg/kg SID 3 jours puis BID 3 jours et morphine à 0,1 mg/kg BID. Le confort ne s'améliore pas motivant la réalisation d'une anesthésie plantaire haute à 12/10 (bupivacaïne et lidocaïne) avant la mise en place d'un nouveau bandage résiné debout permettant de changer l'axe du membre au repos. Le



15/10, des cales de talons sont mises en place et du DOLIPRANE NDH (paracétamol) à 20 mg/kg PO BID pour 18 jours et ANESKETIN ND (kétamine) à 0,5 mg/kg IM q6h pendant 4 jours sont ajoutés au protocole. Le confort s'améliore progressivement, permettant la diminution de la couverture analgésique.

Le 21/10, le cathéter péridural est retiré. De la GABAPENTINE ND (gabapentine) 20 mg/kg BID est alors ajoutée, en remplacement de la morphine et de la xylazine. Le confort reste bon.

#### d. Conclusion

Ce cas présente la gestion d'une plaie au boulet postérieur droit à l'origine d'une ténosynovite septique de la gaine digitale et compliquée d'une ostéomyélite sésamoïdienne. Le paracétamol a été utilisé en 3<sup>ème</sup> intention, en association avec de la kétamine, des AINS et une analgésie péridurale (morphine, xylazine) après l'échec de plusieurs protocoles analgésiques. En effet, la jument a présenté des effets secondaires à la suite de l'administration d'anti-inflammatoires puis à la suite de l'administration de morphine (ralentissement de transit). La présence dans l'arsenal thérapeutique d'une molécule d'une autre famille a permis une prise en charge complète.

De plus, l'action antipyrétique est particulièrement utile chez les patients sujets à des pics d'hyperthermie comme présenté ici.

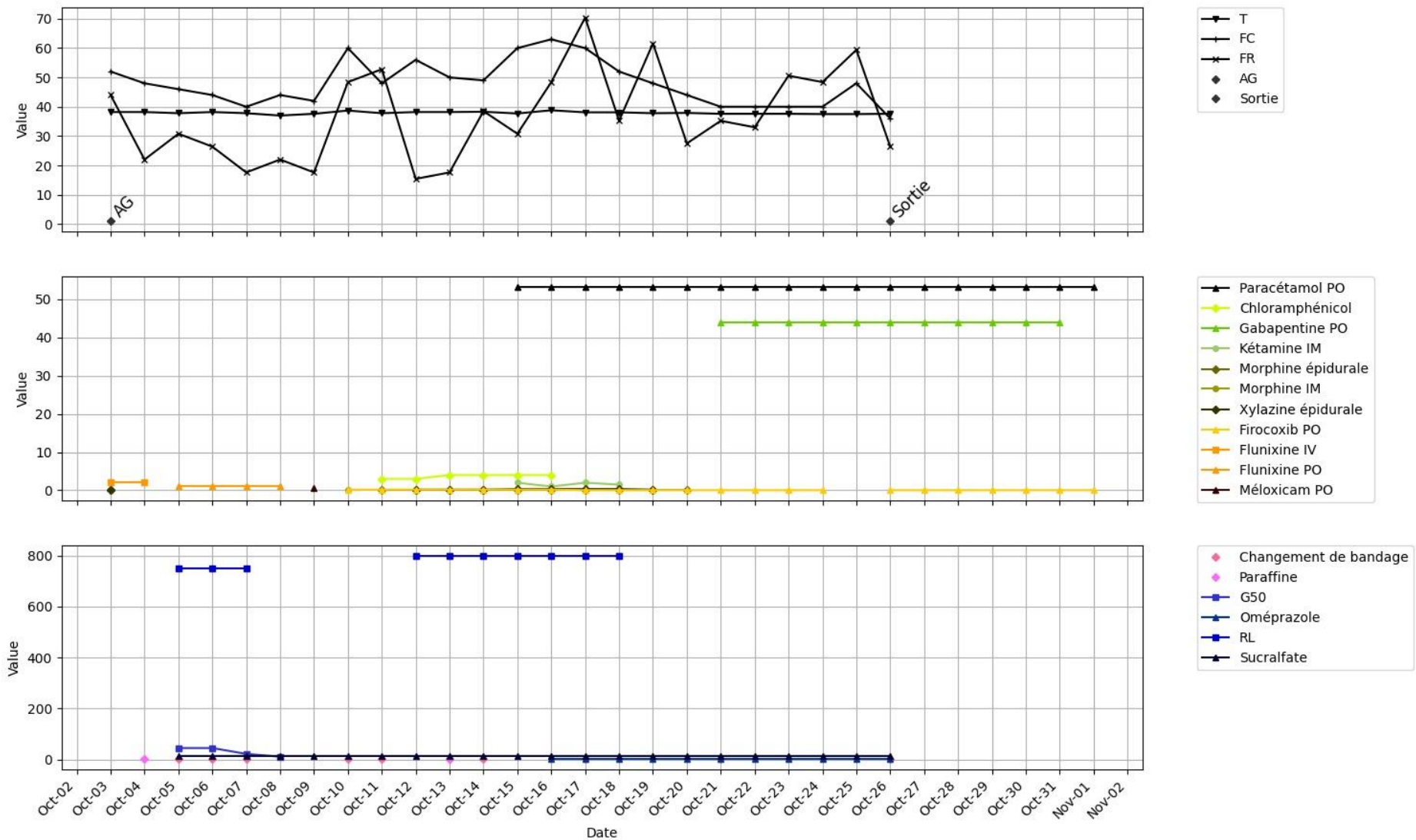


Figure 52 : Suivi de fréquence cardiaque (bpm), fréquence respiratoire (mpm), température rectale (°C) et traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 2 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires)

## 4. Cas 3

### a. Admission

Les cas 3 est une jument ONC de 17 ans, estimée à 450 kg, à la retraite après une carrière dans le CSO puis en tant que poulinière référée au CISCO le 17/10/22 en vue d'une prise en charge analgésique et d'une évaluation préopératoire pour une potentielle arthrodèse du boulet du postérieur droit. La jument a un historique de Harper depuis aout 2020. Elle a alors développé une bouleture sévère du boulet postérieur droit. Les propriétaires rapportent une reprise d'état progressive avec la mise en place d'un traitement anti-inflammatoire (EQUIOXX NDV (firocoxib)).

L'examen clinique d'admission révèle une tachycardie, des muqueuses congestives et un temps de recoloration capillaire augmenté. Elle présente une note d'état corporelle de 1,5/5 associée à une amyotrophie généralisée. Une contracture sévère du boulet postérieur droit est objectivée, avec suppression d'appui. La jument présente également de multiples escarres liées au décubitus prolongé.

Une première sédation est réalisée (4mg de SEDOMIDINE ND (détomidine) et 4mg de BUTORGESIC ND (butorphanol)) puis une induction (ANESKETIN ND (kétamine)) afin de la placer dans le harnais. Cependant, le harnais n'étant pas toléré par la jument, il est retrié. Le réveil se passe sans assistance.

### b. Évolution clinique et prise en charge

Un premier protocole analgésique est mis en place avec de l'EQUIOXX (firocoxib) 0,1 mg/kg PO SID en relais de l'ANTALZEN ND (flunixin méglumine) 1,1 mg/kg IV administré le 17/10.

Des soins de plaies sont appliqués plusieurs fois par jour sur les escarres : DERMAFLON pommade (acide benzoïque, acide salicylique) et PICRIBAUME (polyester, mile, cire d'abeilles, lanoline, aloé véra, acide picrique).

### c. Complications

À partir du 22/10, la jument présente une thrombophlébite sévère de la veine jugulaire droite. Le protocole est adapté le 25/10 avec la mise en place de DOLIPRANE ND (paracétamol) 20 mg/kg PO BID et GABAPENTINE NDH (gabapentine) 20 mg/kg PO SID puis BID à partir du lendemain.

Le 25/10 la jument est couchée sous anesthésie générale en vue d'une arthrodèse de l'articulation métatarso-phalangienne droite. Le protocole anesthésique est présenté au Tableau 30. Au cours du réveil d'anesthésie, lors de la prise d'appui sur le membre opéré une fracture spontanée est survenue sur le calcanéus nécessitant la réinduction immédiate de l'anesthésie. Une décision d'euthanasie est alors prise.

	<b>Molécules</b>	<b>Dose et voie d'administration</b>
<b>Médication préopératoires</b>	Flunixinine	1,1 mg/kg IV
	Paracétamol	20 mg/kg PO
	Gabapentine	20 mg/kg PO
<b>Prémédication</b>	Morphine	0,1 mg/kg IV
	Médétomidine	7 µg/kg
<b>Induction</b>	Kétamine	2 mg/kg IV
	Guaïfénésine	88 mg/kg IV
<b>Médications intra opératoires</b>	Morphine	0,1 mg/kg IV
	Morphine	0,2 mg/kg péri-dural
	Bupivacaïne/lidocaïne	10 ml/10 ml 6 points haute
<b>Entretien</b>	Sévoflurane	2,5 – 4 %
	Métédomidine	3 µg/kg/h
	Kétamine	0,3 mg/kg/h
<b>Réinduction</b>	Médétomidine	5 x 1 mg/kg IV
	Diazépam	0,1 mg/kg
	Kétamine	2,5 mg/kg
<b>Euthanasie</b>	T61	50 ml IV

Tableau 30 : Protocole anesthésique et analgésique pour la réalisation de l'arthrodèse du cas 3

#### d. Conclusion

Ce cas illustre une contracture sévère du boulet postérieur droit, avec suppression d'appui, compliquée par le développement d'une thrombophlébite en hospitalisation. La tentative de prise en charge chirurgicale par une arthrodèse de l'articulation métatarso-phalangienne droite a échoué, du fait d'une fracture spontanée sur le calcaneus survenue au réveil.

Le paracétamol a été ici choisi, en association avec la gabapentine, pour deux de ses caractéristiques principales : sa voie d'administration et son coût. Après le développement d'une importante thrombophlébite, le cathéter a été retiré et les traitements sont passés par voie orale. Chez les patients hospitalisés pour de longues durées, les factures d'anti-inflammatoires peuvent rapidement atteindre des sommes importantes. Le passage au paracétamol (spécialité humaine) permet une couverture satisfaisante sans décourager les propriétaires pour des raisons économiques.

Cependant, dans ce cas clinique, la molécule a été mise en place relativement tard dans le protocole et l'euthanasie de la jument ne permet de suivre une évolution qu'à très court terme. La difficulté de l'élaboration d'un protocole analgésique satisfaisant peut être expliquée en partie par la sévérité de la pathologie mais également par sa chronicité. La prise en compte précoce de cet aspect permet une prise en charge plus efficace.

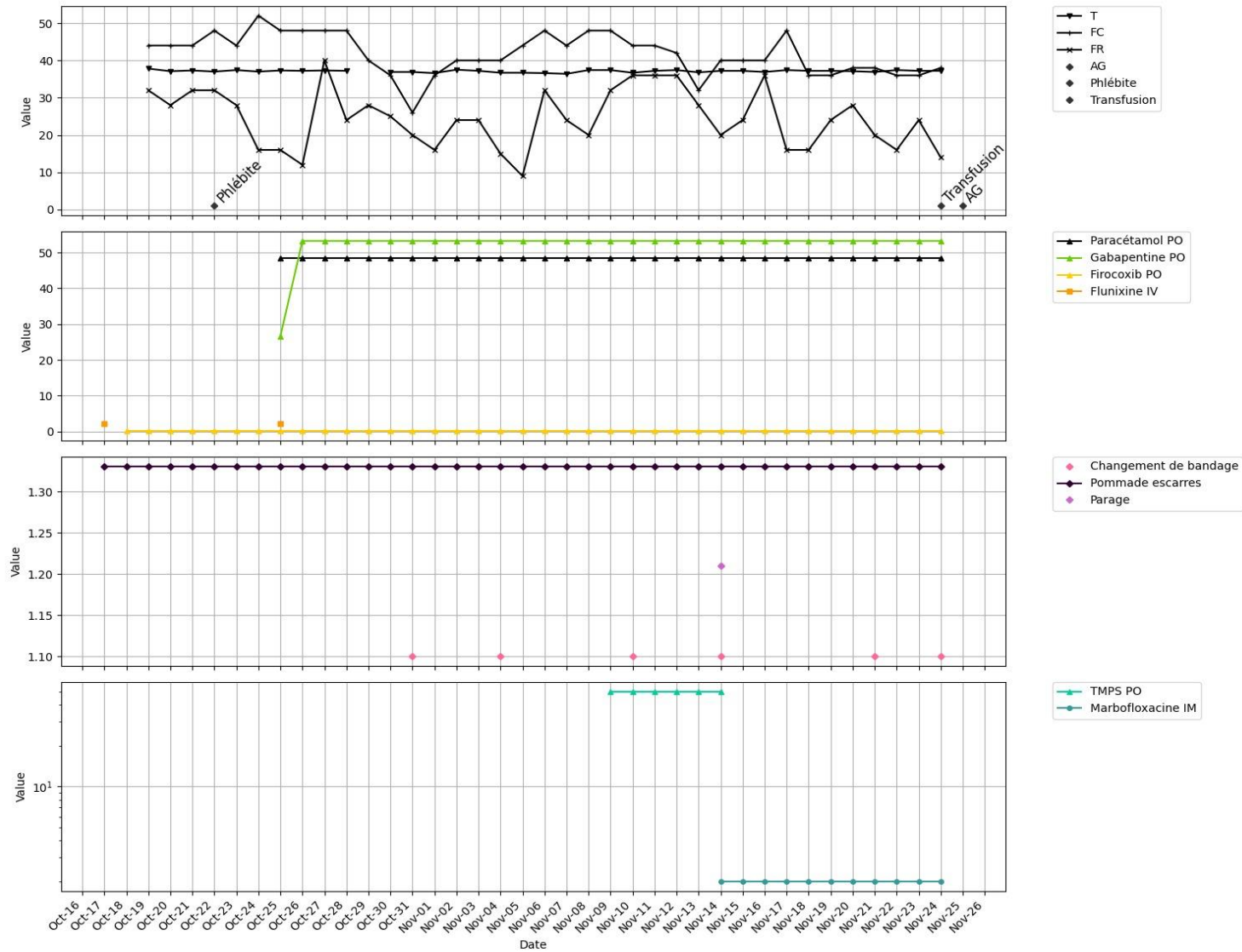


Figure 53 : Suivi de fréquence cardiaque (bpm), fréquence respiratoire (mpm), température rectale (°C) et traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 3 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires)

## 5. Cas 4

### a. Admission

Le cas 4 est un hongre Selle Français de 524 kg de 10 ans ayant une activité de concours complet présenté au CISCO le 03/07/23 pour arthroscopie du jarret gauche à la suite de la mise en évidence d'une fracture de la malléole latérale. La fracture est datée d'avril 2023. Le cheval avait alors été placé au repos strict avec immobilisation du membre par un pansement Robert Jones.

Les examens préopératoires laissent suspecter une insuffisance rénale chronique, ce qui motive l'adaptation des traitements prévus.

Paramètres	Valeur	Valeurs usuelles
Créatinine	17 mg/L	0-12
Fibrinogène	2,0 g/L	1-2.5
Urée	0,2 g/L	0.2-0.6
Calcium	117 mg/L	105-130
Chlore	99 mmol/L	90-120
Potassium	3,7 mmol/L	3.8-5.2
Sodium	139 mmol/L	145-160
Bilirubine totale	33 mg/L	0-20

Tableau 31 : Extrait des analyses sanguines préopératoires du cas 4

Paramètres	Valeur	Valeurs usuelles
pH urinaire	9	7-8
Protéines (bandelette urinaire)	+	
RPCU	< 0,1	0,3-0,93
Urobilinogène (bandelette urinaire)	Normal	
Densité urinaire	1.030	> 1.014
Bilirubine totale urinaire	<1 mg/L	0-20
GGT urinaire	31 U/L	0-30
GGT/créatinine urinaire	12 UI/g	< 25
Créatinine urinaire	2,54 g/L	0-0
Protéines urinaires	0,05 g/L	0-0
Calcium urinaire	167 mg/L	105-130
Chlore urinaire	298 mmol/L	90-120
Sodium urinaire	59 mmol/L	145-160
Potassium urinaire	327,2 mmol/L	3.8-5.2

Tableau 32 : Analyse urinaire préopératoire du cas 4

L'exploration rénale inclue des échographies trans-abdominales et transrectales, des analyses sanguines et des analyses urinaires (biochimie et cytologie).

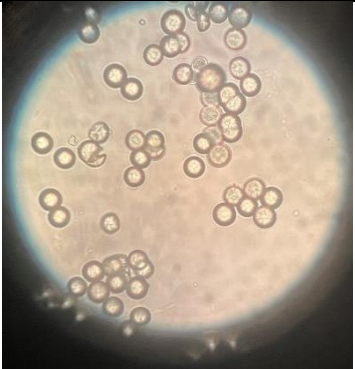
Paramètres	Urine
Densité urinaire (VU : 1.025-1.050)	1,030
GGT (U/L)	31
Créatinine urinaire (g/L)	2,54
Protéines urinaires (g/L) (VU < 1,0 g/L)	0,05
Na urinaire (mmol/L)	59
K urinaire (mmol/L)	327
Cl urinaire (mmol/L)	298
Ca urinaire (mg/L)	167
Fraction d'excrétion du sodium (VU < 0,7%)	0,28%
Fraction d'excrétion du potassium (VU : 15-65%)	59%
<b>Fraction d'excrétion du chlore (VU &lt; 0,8%)</b>	<b>2,01%</b>
<u>Bandelette urinaire :</u> - pH urinaire : 9 (VU : 7,5-9) - Densité urinaire : 1.030 (VU : 1.025-1.050) - <b>Protéines : +</b> - <b>Bilirubine : + à ++</b> - Glucose, corps cétoniques, nitrites, sang, hémoglobine, leucocytes : négatif	
<u>Cytologie :</u> cristaux de carbonate de calcium	

Figure 54 : Résultats d'analyse de l'exploration urinaire du cas 4

Les résultats d'analyse mettent en évidence une souffrance rénale aiguë, probablement d'origine tubulaire et laisse suspecter une insuffisance chronique. Les augmentations modérées des paramètres ne contre-indiquent pas la chirurgie mais poussent à prendre des précautions quant à l'utilisation de composés néphrotoxiques. La mise sous fluidothérapie durant l'hospitalisation est également conseillée.

La chirurgie a lieu le 10/07/23, sous anesthésie générale. Le protocole anesthésique et analgésique est présenté dans le Tableau 33.

	<b>Molécules</b>	<b>Dose et voie d'administration</b>
<b>Médication préopératoires</b>	Flunixin	1,1 mg/kg IV
	Acépromazine	0,04 mg/kg
<b>Prémédication</b>	Romifidine	0,08 mg/kg IV
<b>Induction</b>	Kétamine	2 mg/kg IV
	Diazépam	0,25 mg/kg IV
<b>Entretien</b>	Morphine	0,1 mg/kg IV
	Isoflurane	3,5 – 4,5 %
	Romifidine	0,04 mg/kg/h
	Kétamine	0,5 mg/kg/h
<b>Sédation de réveil</b>	Romifidine	0,04 mg/kg IV

Tableau 33 : Protocole anesthésique et analgésique pour la réalisation de l'arthroscopie du cas 4

#### b. Évolution clinique et prise en charge

La couverture analgésique post-opératoire est assurée par l'administration de DOLIPRANE ND (paracétamol) 20 mg/kg PO BID auquel est par la suite ajoutée de la MORPHINE COOPER NDH (morphine) 0,1 mg/kg IM en injection uniques les 10/07 et 11/07. Le traitement antibiotique comportait de la pénicilline par voie orale et de l'amikacine par voie intra-articulaire. On peut noter l'absence d'antibiotiques néphrotoxiques (tels que la gentamicine) qui auraient aussi pu être utilisés dans ce cas.

#### c. Conclusion

Ce cas illustre l'utilisation du paracétamol en première intention en post-chirurgie. Ainsi, sur ce cas de patient présenté pour arthroscopie du jarret gauche à la suite de la mise en évidence d'une fracture de la malléole latérale et insuffisant rénal, l'administration d'AINS a pu être fortement réduite (limitée au temps préanesthésique).

La couverture analgésique n'a toutefois pas été suffisante avec le paracétamol seul et l'ajout de morphiniques a été nécessaire. Cependant, on peut noter que leur utilisation a été très ponctuelle et donc que le protocole a été adapté au niveau de douleur de l'animal.



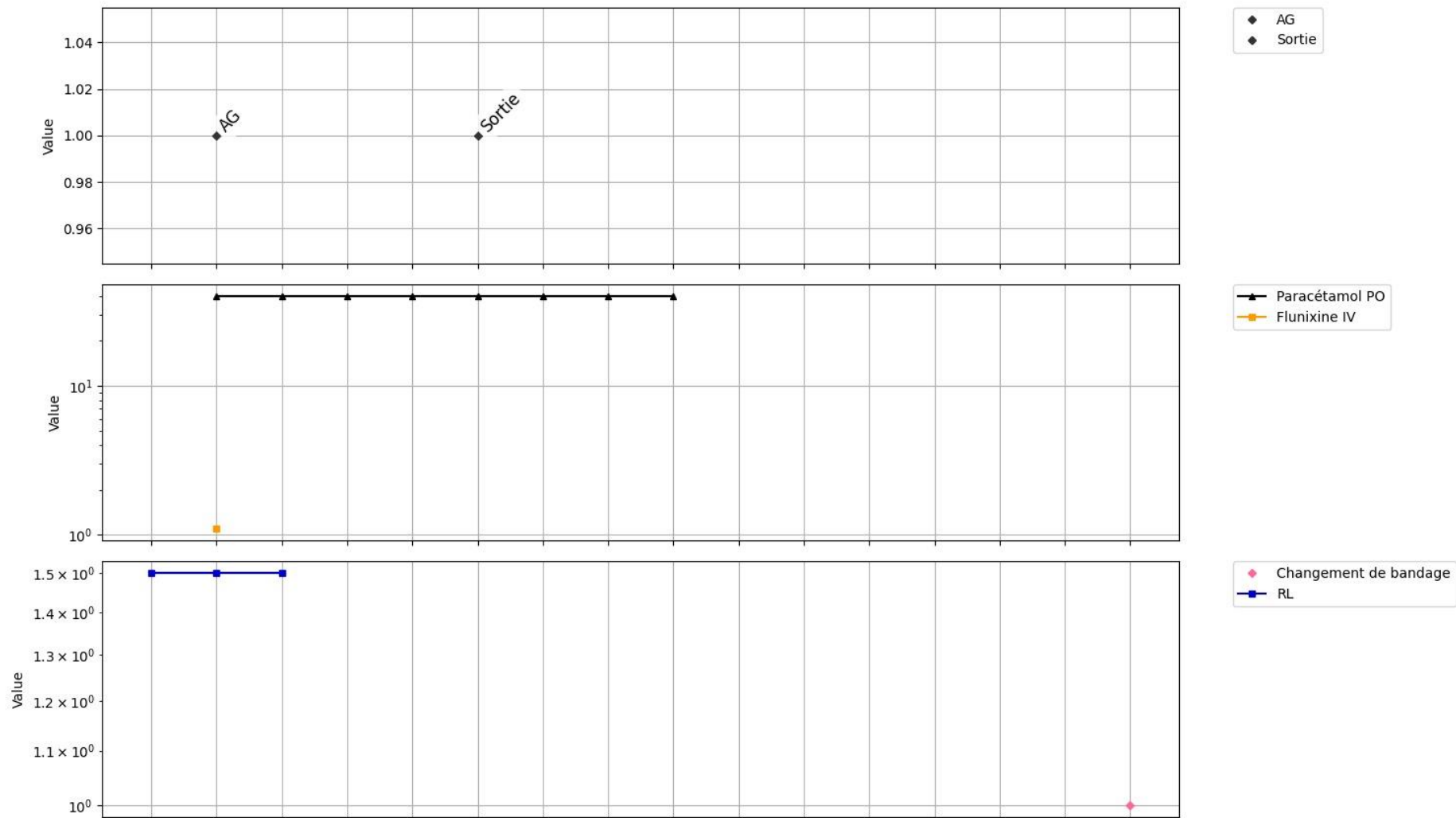


Figure 55 : Suivi des traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 4 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires)

## 6. Cas 5

### a. Admission

Le cas 5 est un poulain Selle Français de 4 mois, estimé à 100 kg, présenté en urgence au CISCO le 08/06/2022 pour hyperthermie évoluant depuis 5 jours. Le 03/06, il présente de l'hyperthermie sans aucun autre signe. Le 07/06, l'hyperthermie est toujours présente à 41°C et le poulain est abattu. Le vétérinaire traitant constate également des muqueuses sèches. Il lui administre 1 litre de RINGER LACTATE ND et 250 mL de G5 ND (glucose à 5%). Il reçoit également une injection d'antibiotique (ceftiofur). Une numération formule est réalisée et met en évidence une leucocytose neutrophilique et monocyttaire ainsi qu'une discrète anémie. Le 08/06, l'hyperthermie persiste et une toux apparaît, ce qui motive une consultation en urgence au CISCO.

Lors de l'examen d'admission, une température rectale est prise à 40,3°C. Une dyspnée inspiratoire caractérisée par un tirage costal et une dilatation des naseaux sont observées, sans tachypnée mais associées à une toux sèche et quinteuse. Le poulain présente par ailleurs en région inguinale une masse souple de la taille d'une orange, réductible, compatible avec une hernie inguinale ainsi qu'une discrète distension synoviale sans chaleur associée au niveau des articulations fémoro-tibiales médiales des deux jarrets sans boiterie.

Les analyses sanguines sont en faveur d'un phénomène inflammatoire (leucocytose neutrophilique et hyperfibrinogénémie sévères), probablement chronique (anémie modérée).

#### Numération de formule :

- **Leucocytes : 20 400  $\mu\text{L}$**  (VU : 6 200-14 200) dont **16 500 neutrophiles** (VU : 3 000-7 500), 3 700 lymphocytes (VU : 2 800-4850), 200 monocytes (VU < 600 ) et 0 éosinophiles (VU : 0-120)
- **Globules rouges : 7, 2 .10<sup>6</sup> / $\mu\text{L}$**  (VU : 8,9-12,7 .10<sup>6</sup> / $\mu\text{L}$  ), **hémoglobine 9,5 g/dL** (VU : 10,9-15,3 g/dL), **hématocrite 25 (VU : 32-43)**
- Plaquettes : 22 9 000/ $\mu\text{L}$  (VU : 136 000-468 000/ $\mu\text{L}$ )

#### Biochimie :

- **Urée : 0,1 g/L** (VU : 0,2-0,6 g/L ), **Créatinine : 10 mg/L** (VU : 11-20 mg/L)
- PAL : 1743 U/L (VU < 900 U/L ), ASAT : 311 U/L (VU < 450 U/l), GGT : 95 U/L (VU : 17-99 U/L), bilirubine totale 16 mg/L (VU : 0-35 mg/L)
- Protéines totales 60 g/ L (VU : 50-67 g/L) dont albumine : 28 g/L (VU : 27-34 g/L)
- CK : 297 U/ L (VU : < 500 U/L)
- **Fibrinogène : 4,3 g/L** (VU < 2,5 g/L)

#### Ionogramme :

- Na<sup>+</sup> : 130, 1 mmol/L (VU : 134-144 mmol/L)
- K<sup>+</sup> : 3, 65 mmol/L (VU : 3,2-5,2 mmol/L)
- Cl : 7 mmol/L (VU : 95-103 mmol/L)
- Ca : 1,30 mmol/L (VU : 1,45-1,73 mmol/L)

Les examens complémentaires permettent d'objectiver une pneumonie sévère, caractérisée par des consolidations pulmonaires très importantes, une hépatisation pulmonaire et la présence de nodules compatibles avec des abcès à l'origine des symptômes objectifs. Une infection respiratoire bactérienne est fortement suspectée.

#### b. Évolution clinique et prise en charge

La première prise en charge se fait par l'administration de 5 ml de CLAMAGINE NDV (métamizole) IV et la réduction manuelle de la hernie.

Le poulain est ensuite placé sous antibiothérapie à base de FLAGYL ND (métronidazole) 30 mg/kg per-rectal BID et EXCENEL ND (ceftiofur) à 10 mg/kg IM BID ainsi que sous FLUIMUCIL ND (N-acétylcystéine) à 10 mg/kg PO SID. Un traitement anti-inflammatoire est également mis en place avec du RHEUMOCAM BUVABLE ND (méloxicam) à 0,6 mg/kg PO SID pour les premières 48 heures puis du CRONYXIN ND (flunixin méglumine) à 1,1 mg/kg IV SID.

L'état clinique s'améliore mais d'importants pics d'hyperthermie (jusqu'à 40,2°C) persistent, ce qui motive l'administration de CLAMAGINE NDV (métamizole) IV BID les deux premiers jours puis une fois par jour les trois jours suivants. Parallèlement à la réduction de la dose de métamizole, le DOLIPRANE ND (paracétamol) est introduit à 20 mg/kg PO BID sur 4 jours, ce qui permet la normalisation de la température.

Le 10/06, suite aux résultats du lavage trachéal positif à la rhodococcose, un changement d'antibiotiques est réalisé pour la mise en place de RIFADINE 300MG ND (rifampicine) à 5 mg/kg PO BID et AZITHROMYCINE MYLAN 250MG ND (azithromycine) à 10 mg/kg PO SID pendant 8 jours. Le poulain répond alors favorablement à l'antibiothérapie, les signes respiratoires se résolvent complètement.

Durant son hospitalisation, le poulain est également placé sous PEPTICURE ND (oméprazole) à 4 mg/kg PO SID et KEAL ND (sucralfate) à 12 mg/kg PO BID.

Après sa sortie, le traitement antibiotique est poursuivi 3 semaines avant un contrôle échographique et une prise de sang de contrôle qui reviennent sans anomalies.

#### c. Conclusion

Ce cas présente donc la gestion d'une hyperthermie secondaire à une infection pulmonaire à *rhodococcus equi* chez un poulain de 4 mois. Le paracétamol a été mis en place principalement ici pour ses propriétés antipyrétiques, en relais du métamizole. Il est intéressant de noter que ces deux molécules, de famille et aux modes d'action différents se sont complétées avec efficacité. Les effets du paracétamol

étant possiblement moins puissant, le traitement a pu être adapté une fois de foyer inflammatoire identifié et l'infection jugulée à l'aide d'antibiotiques.

Sur se poulain de 4 mois, aucun effet secondaire indésirable n'a été noté cliniquement. Deux prises de sang avec analyses biochimiques, numération et formule sanguines effectuées durant l'hospitalisation n'ont montré aucune augmentation des paramètres hépatiques ou rénaux et les anomalies de la formule leucocytaire ont été expliquées par la pathologie primaire.

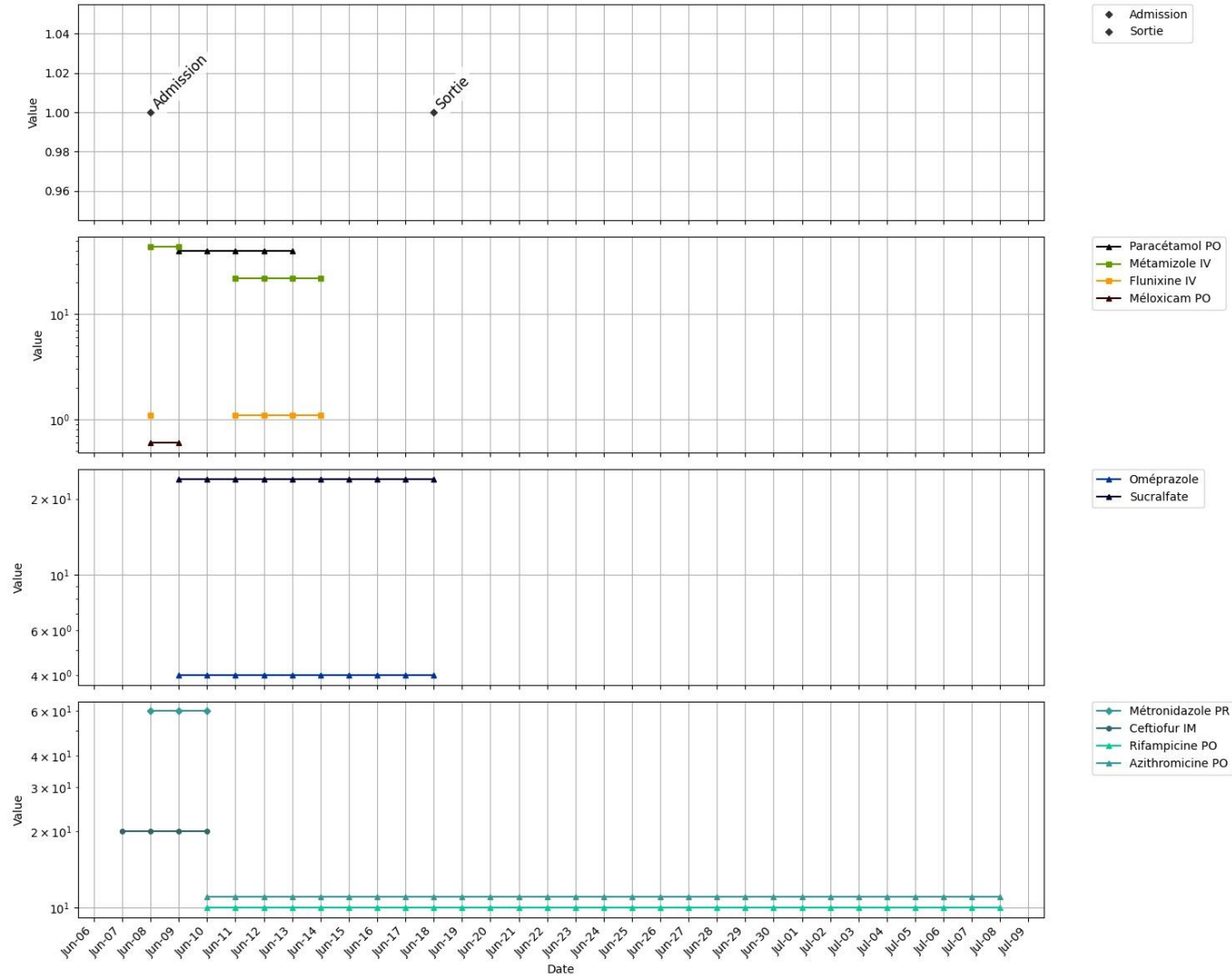


Figure 56 : Suivi des traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 5 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires)

## 7. Cas 6

### a. Admission

Le cas 6 est une jument trotteur français de 14 ans ayant une activité de travail à pied, présenté en urgence au CISCO le 12/06/2022 pour fourbure des postérieurs évoluant depuis 1 mois. Elle n'est pas à jour de ses vaccinations grippe et tétanos (dernière injection en 2017) ni de ses antiparasitaires.

Le 05/05, elle présente une gêne à la marche au niveau des postérieurs (marche sur des œufs et piétinement). Les poulx digités sont frappés sur les quatre pieds et le test à la pince est négatif. Des mesures hygiéniques sont recommandées et de l'EQUIPALAZONE ND (phénylbutazone) est prescrit jusqu'au 14/05 (2 sachets BID le 06/05, un sachet BID jusqu'au 10/05, un sachet SID jusqu'au 14/05) Malgré les traitements, son état se dégrade. Le 02/06, le maréchal ferrant met en place des bandages sur les postérieurs.

Le 04/06, une forte douleur motive une visite du vétérinaire traitant. La jument présente alors une boiterie 4/5 du postérieur gauche. Elle est tachycarde à 60 bpm. Une prise de sang est effectuée et révèle une leucocytose neutrophilique et une hyperprotéïnémie . Une injection de flunixin est réalisée ainsi qu'un changement de bandage pour un bandage avec surélévation des talons. De nouvelles mesures hygiéniques sont recommandées (foin trempé). Du 05/06 au 07/06, elle reçoit de l'EQUIPAZALONE NDV (phénylbutazone), un sachet 2 fois par jour.

Le 08/06, la boiterie du postérieur gauche passe de grade 5/5. Le vétérinaire traitant met en place une mousse et un soutien plantaire et réalise des radiographies des deux postérieurs. Il objective une bascule de la 2<sup>ème</sup> phalange, avec un angle de 16,67° entre la 3<sup>ème</sup> phalange et l'horizontale pour le postérieur gauche. Du CRONYXIN ND (flunixin) PO est prescrit pour 3 jours.

Le 10/06, la jument est couchée une partie de la journée. La sole du postérieur droit est bombée et sensible, l'appui du postérieur gauche est toujours supprimé. Elle est de nouveau tachycarde à 78 battements par minute. Il est recommandé de prévoir de la mousse sous les antérieurs, des bains d'eau glacée pour les pieds, et de la suspendre aux harnais quelques heures par jour.

Le 12/06 face à l'absence d'amélioration, la jument est référée au CISCO.

Lors de l'examen d'admission, la jument est abattue. Sa note d'état corporelle est estimée à 2,5/5. Elle se déplace très difficilement avec une suppression d'appui totale du postérieur gauche, avec un appui campé des antérieurs. Des poulx digités frappés sont observés sur les quatre membres, associés à des pieds chauds. La jument est tachycarde à 72 battements par minutes, les muqueuses sont congestives avec un temps de recoloration capillaire égale à 2 secondes.

Les analyses sanguines sont en faveur d'un phénomène inflammatoire (leucocytose neutrophilique, monocytaire et hyperfibrinogénémie). Une légère augmentation des paramètres

musculaires est observée, compatible avec une souffrance musculaire (à mettre en relation avec le décubitus prolongé, les postures anormales et le stress du transport) associée à une discrète augmentation des enzymes hépatiques compatible avec une souffrance hépatique sous-jacente.

Numération-formule :

- Globules rouges :  $9,91 \cdot 10^6 /\mu\text{L}$  (VU :  $6,2 - 10,2 \cdot 10^6 /\mu\text{L}$ ), **hémoglobine : 16,4 g/dL** (VU : 11-16g/dL), **hématocrite : 44,4** (VU : 31-43%)
- Plaquettes :  $165\,000 \cdot 10^3 /\mu\text{L}$  (VU : 150-300.10<sup>3</sup> / $\mu\text{L}$ )
- **Globules blancs : 13 360 / $\mu\text{L}$**  (VU : 6 000-10 000/ $\mu\text{L}$ ) dont **neutrophiles 9 750 / $\mu\text{L}$**  (VU : 3 000-6 000/ $\mu\text{L}$ ), lymphocytes 2 610 / $\mu\text{L}$  (VU : 2 000-3 200/ $\mu\text{L}$ ), **monocytes 710 / $\mu\text{L}$**  (VU : 200-400/ $\mu\text{L}$ )

Biochimie :

- **Protéines totales : 83 g/L** (VU : 53-73 g/L) dont albumine : 41 g/L (VU : 29-41g/L),
- Urée : 0,2 g/L (VU : 0,20-0,45 g/L), créatinine : 11,7 mg/L (VU 11-18 mg/L)
- PAL : 333 U/L (VU : < 400U/L), **ASAT : 502 U/L** (VU < 350U/L), **GGT : 46 U/L** (VU < 25 U/L), **bilirubine totale : 35,9 mg/L** (VU < 20 mg/L)
- **CK : 356 U/L** (VU < 150 U/L)
- **Fibrinogène : 4,1 g/L** (VU < 2,5 g/L)

b. Évolution clinique et prise en charge

Dès son arrivée, la jument est sédaturée à l'aide de 0,4 ml de SOMNIPRON ND (détomidine) et 0,4 ml de BUTORGESIC ND (butorphanol) IV avant d'être placée dans le harnais de Henderson, avec mise en place de bandages de pieds sur les postérieurs (compresses vétérinaires en contact avec la sole). Elle reçoit immédiatement après 80 mg de SEDALYXAN ND (xylazine), soit 4ml et de 80mg de MORPHINE ND (morphine), soit 4ml par voie péridurale.

Le protocole analgésique et anxiolytique comprend dans un premier temps de l'EQUIPALAZONE ND (phenylbutazone) à 2,2 mg/kg PO BID, de la MORPHINE NDH (morphine) à 60 mg SID par voie péridurale (la pose d'un cathéter, bien que non mentionnée dans le dossier, est très fortement supposée ici) et du CALMIVET ND (acépromazine) à 0,04 mg/kg IM BID.

Le confort restant mauvais, la morphine est passée 2 fois par jour à partir du 14/06 par voie péridurale puis de l'ANESKETIN (kétamine) à 0,5 mg/kg IM 4 fois par jour est ajouté dès le lendemain. La jument est au départ mise plusieurs heures par jour dans le harnais de Henderson pour changer les bandages et essayer de la soulager mais elle reste très inconfortable (piétine, postérieur gauche toujours au soutien) et elle est sortie du harnais afin qu'elle puisse se coucher.

Le 15/06, le maréchal met en évidence un décollement de la sole au niveau du glome du postérieur gauche, compatible avec un début de désabotage. Les examens d'imagerie ont également montré une dégradation des lésions avec une poursuite du basculement de la phalange distale, et une percée de la sole du postérieur gauche le 21/06. Le DOLIPRANE NDH (paracétamol) à 20 mg/kg PO BID et la GABAPENTINE NDH (gabapentine) à 20 mg/kg sont introduits le 17/06 en plus de la flunixin PO, de la kétamine IM et de la morphine dans le cathéter péri-dural.

À partir du 22/06, elle présente un décubitus de plus en plus fréquent. Elle est placée sous antibiothérapie avec du RONAXAN ND (doxycycline) à 10 mg/kg PO BID. Face au pronostic sombre, une décision d'euthanasie est prise en accord avec son propriétaire le 24/06.

Un suivi des paramètres sanguins montre une persistance de l'augmentation des GGT (53 UI/L le 23/06) ainsi qu'une augmentation de l'ACTH plasmatique, compatible avec un syndrome de Cushing, ou secondaire à un stress important (comme la douleur).

### c. Conclusion

Ce cas présente donc la gestion d'une fourbure chronique sévère sur une jument de 14 ans. Le cas étant référé après plusieurs semaines de gestion à domicile, la jument est arrivée avec une douleur très marquée, et surtout, chronique. La crise de fourbure aiguë étant passée, l'hospitalisation avait pour but de gérer les conséquences comme la bascule du pied et la perte de vascularisation. L'acépromazine a ici été choisi comme traitement de soutien à la vascularisation du pied, pour ses effets vasodilatateurs mais aussi pour ses vertus anxiolytiques qui aident à l'adaptation des chevaux au milieu hospitalier et facilite les périodes de repos avec décubitus.

Une analgésie multimodale a été mise en place, associant les anti-inflammatoires non stéroïdiens commencés à domicile et des opioïdes (morphine) par voie péri-durale, ce qui permet de concentrer l'effet (les antérieurs étant indemnes). La mise en place du cathéter péri-dural a été particulièrement utile lors de la revue du protocole analgésique car elle a permis l'administration de morphine à haute fréquence (deux fois par jour). La kétamine est ensuite venue compléter le protocole et a été apprécié pour son action antalgique aussi bien que faiblement sédatif. Ce n'est que dans un troisième temps, aux vues des lésions sévères et de la dégradation clinique que la gabapentine et le paracétamol ont été mis en place. Ce dernier a donc été choisi car la plupart des familles de molécules analgésiques avaient déjà été essayées, sans succès. Si l'effet du paracétamol peut paraître moindre en comparaison d'autres analgésique et anti-hyperalgique comme la morphine et la kétamine respectivement, il permet tout de même d'ajouter une valence supplémentaire en cas d'échec avec un mécanisme d'action centrale complémentaire des autres molécules.



Ce cas permet également d'illustrer les traitements complémentaires mis en place qui participent à la gestion de la douleur comme les cales de pied ou la mise dans un harnais. Bien que non mentionnées dans le dossier, il est également probable que la jument ait reçu des poches de glace sur les pieds atteints, changé au besoin toutes les deux heures, la cryothérapie ayant un effet antalgique.

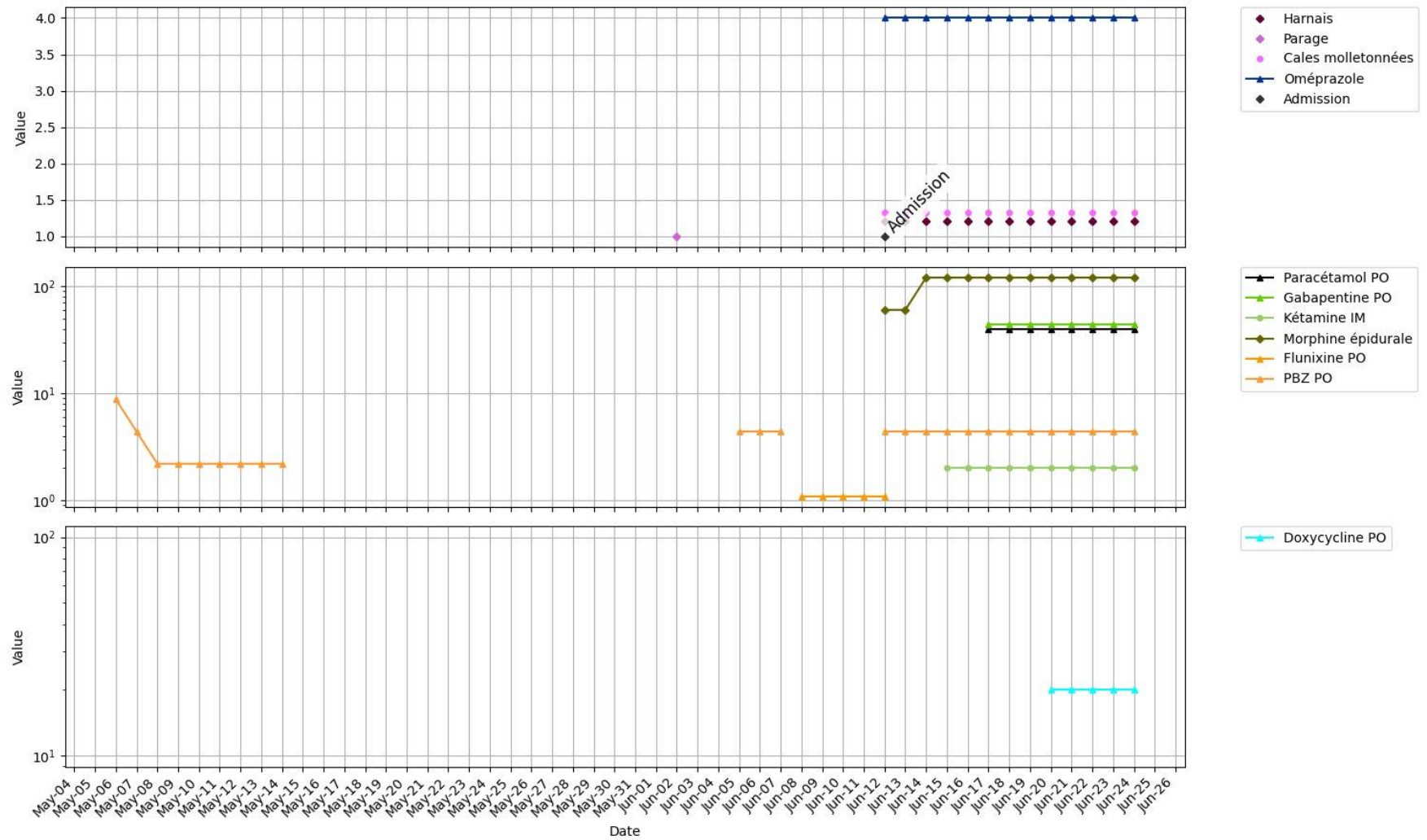


Figure 57 : Suivi des traitements reçus au cours de l'hospitalisation du cas 6 (axe des ordonnées présente les posologies journalières mg/kg lorsque possible, ou des unités journalières arbitraires)

## TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

## **I) Profils des patients**

L'étude démographique des profils des patients à leur admission ne dégage pas de caractéristique commune claire. En effet, la répartition des races et âges est estimée représentative des patients reçus au CISCO, toutes affections confondues. Cela signifie donc que le paracétamol est prescrit uniquement selon des critères pathologiques.

L'absence de corrélation claire entre les durées d'hospitalisation et les durées de traitement peut paraître surprenante. Cependant, plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat. Dans un premier temps, dans un nombre non négligeable de cas (12/39), le paracétamol est prescrit pour des traitements à domicile. La plupart de ces cas concernent des prolongations du traitement reçu en hospitalisation et ne jouent qu'un rôle mineur dans les répartitions. En revanche, plusieurs dossiers (2/39) intéressent des traitements longs (supérieurs à une semaine) sans aucune hospitalisation. L'exclusion de ces dossiers dans la cohorte de cette étude n'a néanmoins pas permis de conclure à une relation directe des deux paramètres.

En effet, le paracétamol a surtout été utilisé en deuxième ou troisième intention, voire plus. Les patients recevant du paracétamol étaient donc déjà hospitalisés pour des périodes plus ou moins longues. La Figure 50 (: Évolution des chronologies d'apparition du paracétamol dans le protocole analgésique (les intervalles sont définies du 5 du mois au 5 du deuxième mois suivant)), mettant en évidence une apparition de plus en plus précoce suggère une harmonisation future de ces durées. Une étude ultérieure sur une population plus importante pourrait permettre d'apporter des éléments de réponse.

Il aurait pu être attendu un lien entre l'apparition du paracétamol dans le protocole analgésique et la durée d'hospitalisation, les patients subissant une hospitalisation plus longue (ou un traitement longue durée) étant plus susceptibles de recevoir la molécule. Malheureusement, l'absence de données sur la répartition des durées d'hospitalisation moyenne au CISCO rend impossible cette étude.

## **II) Évolution des pratiques**

La première utilisation documentée dans la littérature de paracétamol dans l'espèce équine remonte à 2011. Au CISCO, le premier cas est daté d'octobre 2021, sur un poulain en décubitus latéral présentant des signes neurologiques. La décision a été prise avec beaucoup de précautions. Ainsi, le premier patient est déjà placé en soins intensifs (pour son affection primaire), des prises de sang pour dosage des paramètres hépatiques (GGT, ASAT, GLDH) sont réalisées tous les 5 à 7 jours. Le paracétamol n'intervient qu'après échec de plusieurs tentatives de prise en charge. À la suite des bons résultats, un deuxième essai a été mis en place rapidement pour un jument présentant une ténosynovite septique de la gaine digitale du membre antérieur droit réfractaire au traitement analgésique, toujours

avec un suivi régulier (dosage hebdomadaire des GGT et ASAT). La pratique semble par la suite être plus utilisée, et les motifs d'hospitalisation se diversifient.

Les praticiens du CISCO prescrivent par la suite avec une surveillance allégée, jusqu'à lever la surveillance par suivi des paramètres sanguins, se basant sur une expérience de plus en plus fournie.

La diversité des affections rencontrées (hyperthermie, douleur viscérale ou ostéoarticulaire) est également le reflet de la démocratisation de l'utilisation dans les divers spécialités (médecine, chirurgie...) et donc du nombre grandissant de praticiens adoptant la pratique, continuellement en discussion avec le service d'anesthésie.

Le paracétamol est intégré le plus souvent (59% des cas) en association avec un AINS, parfois, mais moins souvent, pour en prendre le relais. La plupart du temps, lorsque l'AINS d'origine (en immense majorité la flunixin) est arrêté à la mise en place de paracétamol, un autre AINS est introduit en relais (phénylbutazone ou firocoxib pour un tiers des dossiers).

Il peut être noté par ailleurs que le firocoxib est le troisième AINS représenté ici. L'utilisation de cet anti-inflammatoire COX2 sélectif dans la cohorte étudiée peut être lié au nombre significatif de chevaux atteints ou à risque d'insuffisance rénale (7% de valeurs rénales augmentées à l'admission).

### **III) Intérêts principaux**

Comme illustré dans les cas étudiés, le paracétamol est utilisé pour trois avantages principaux ; à savoir, en premier lieu, son mécanisme d'action unique. En effet, cette molécule constituant sa propre famille, elle est particulièrement intéressante pour l'élaboration de protocoles selon le principe de l'analgésie multimodale. Cette caractéristique est également fondamentale lors de réaction aux molécules usuelles (allergies, absence de réponse, effets secondaires...). Dans le cas 2, le cheval a développé des effets secondaires peu communs mais décrits après l'administration de morphine (ralentissement de transit et prurit). Chez les chevaux présentant des sensibilités particulières ou des effets secondaires, le paracétamol peut remplacer, dans une certaine mesure, les analgésiques problématiques. Il est à noter que certains effets secondaires ont été rapportés, notamment liés à l'utilisation de paracétamol injectable chez l'homme (hypersensibilité cutanée [63]). En médecine vétérinaire, seul un cas a été rapporté en Europe, décrivant des troubles de la reproduction chez le porc [64].

D'autre part, un intérêt de l'utilisation du paracétamol réside dans sa forme d'administration orale. En effet, la pharmacocinétique de la molécule permet la formulation de spécialités orale avec une bonne biodisponibilité. Cette caractéristique est particulièrement avantageuse compte tenu des risques associés à la mise en place de voies veineuses chez un nombre substantiel de patients hospitalisés,

surtout pour de longues durées. La formulation sous forme de comprimés élimine la nécessité de manipuler un cathéter, ce qui diminue les risques de complications liées à l'administration intraveineuse. Cette méthode non invasive est non seulement bienvenue du point de vue de la sécurité des patients, mais elle simplifie également le protocole pour les professionnels de la santé et les propriétaires d'animaux. Ces derniers peuvent administrer le médicament sans difficulté une fois que l'animal est rentré chez lui, contribuant ainsi à assurer une observance des soins post-hospitaliers. Cette accessibilité et cette facilité d'utilisation renforcent l'intérêt du paracétamol dans la gestion de la douleur et les soins vétérinaires, tant du point de vue de la praticité clinique que de l'adhésion au traitement pour les propriétaires. Il est à noter cependant que la formulation, adaptée à la médecine humaine rend nécessaire le broyage et la dilution manuelle avant administration, ce qui expose le manipulateur à la molécule et représente un inconfort significatif.

Un autre élément crucial à prendre en considération dans la gestion des soins vétérinaires, notamment dans le domaine spécifique de la médecine équine, est l'impact financier. Comme cela a été souligné dans l'exemple développé au paragraphe V)3.a) Cas A, les frais associés aux traitements vétérinaires peuvent rapidement atteindre des sommes importantes et dépasser plusieurs milliers d'euros. Dans ce contexte, le paracétamol présente un avantage significatif en raison de son coût abordable.

La disponibilité d'un médicament efficace à un prix raisonnable sur le marché représente un atout majeur pour les propriétaires d'animaux et les praticiens vétérinaires, leur permettant de fournir des soins adéquats tout en maintenant une gestion financière équilibrée. Il est cependant important de noter que l'absence de spécialité disposant d'une AMM pour l'espèce équine oblige le praticien à passer par la cascade de prescription, ce qui exclut le cheval de la filière bouchère pour un temps d'attente forfaitaire de 28 jours [65]. Si, pour la plupart des patients du CISCO, l'exclusion est vue positivement, elle peut rester un frein pour certaines clientèles pour qui le cheval reste avant tout un outil de travail.

Une dernière remarque repose sur des considérations purement sociétales. En effet, le DOLIPRANE est l'une des spécialités médicamenteuses les plus consommées en médecine humaine. Sa disponibilité sans ordonnance contribue à former une image de molécule « sûre » pour le grand public. Cette accessibilité renforce la confiance des utilisateurs envers le médicament. En conséquence, il est souvent plus facile pour les propriétaires de le considérer comme un choix de traitement, ce qui peut conduire à une meilleure observance des prescriptions médicales. Il faudra rester attentif à ne pas y avoir recours de manière trop systématique (augmentation des cas d'intoxication, camouflage des signes thérapeutiques...)

## IV) Effets secondaires

### 1. Complications cliniques

Les complications peuvent être divisées en trois groupes, difficilement distinguables et parfois se chevauchants : les complications liées à la pathologie d'admission (comme de l'hyperthermie chez un patient atteint d'arthrite septique), les complications liées à l'hospitalisation (comme une thrombophlébite après une pose de cathéter) et les autres complications. Il est en effet souvent délicat de se prononcer sur l'origine d'une colique ou sur les causes d'une fourbure. En effet, ces affections ont le plus souvent des origines multifactorielles et entrent donc dans plusieurs des catégories précédemment citées. Or, pour comprendre si le paracétamol est à l'origine (ou facteur favorisant) de certaines complications, il est nécessaire de pouvoir les classer. Bien que des facteurs intrinsèques à la population étudiée rendent la catégorisation utopique, il est néanmoins possible de dégager des tendances et d'émettre des hypothèses quant à leur corrélation avec l'administration du médicament. Pour cela, les critères de causalité doivent être réunis. Nous prendrons ici l'exemple des critères de causalité de Bradford Hill [66].

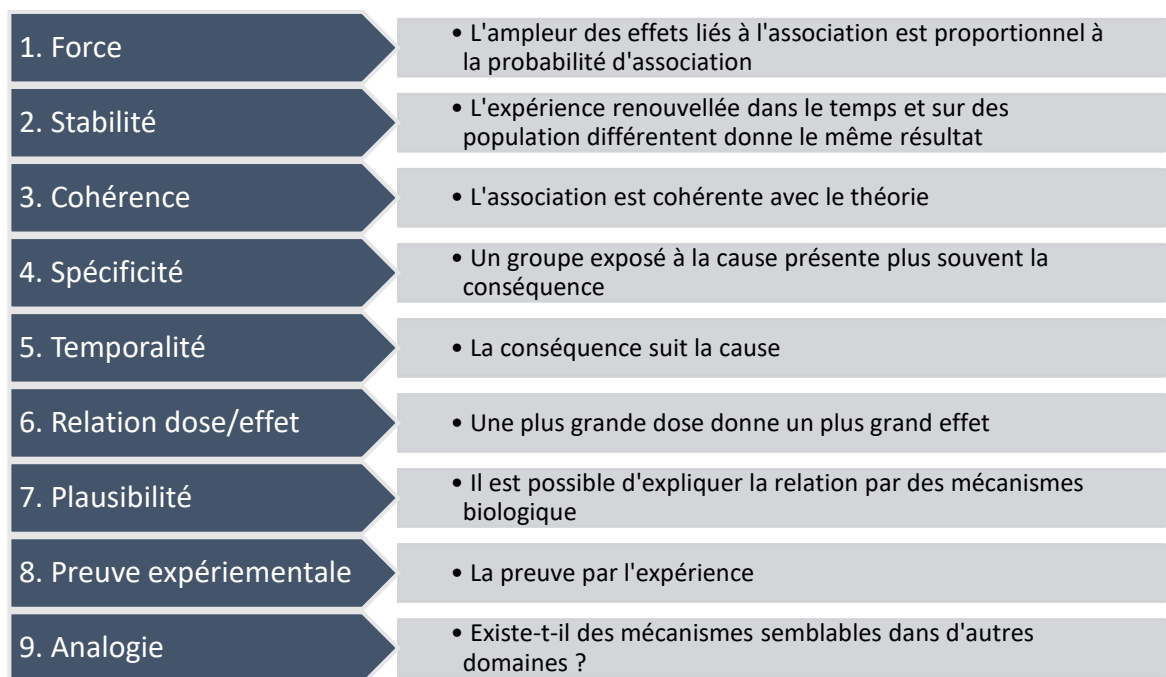


Figure 58 : Critères de Bradford Hill

D'après l'application du critère de stabilité, seules seront discutées ici les complications apparaissant dans trois dossiers ou plus.

En suivant ces critères, une première conclusion apparaît : les complications semblent plus probablement être des causes de l'administration que des conséquences. Cette distinction se fait majoritairement suivant les critères de temporalité et de cohérence.

Conséquences	Non classables facilement	Causes
/	Coliques Ralentissement de transit Escarres Euthanasie Ulcère cornéen superficiel Fourbure	Hyperthermie Tachycardie Thrombophlébite Phlébite

Tableau 34 : Classement des complications suivant leur relation de causalité avec l'administration de paracétamol suivant les critères de temporalité et de cohérence de Hill

Le critère de force est difficilement utilisable ici car peu de paramètres numériques sont mesurés. Les escarres et coliques ne sont pas gradés, seule la tachycardie et l'hyperthermie sont évaluables. Si les valeurs sortent de l'intervalle de référence, aucune n'a été exceptionnellement hors des normes observées en hospitalisation.

Les complications de la catégorie « non classables facilement » trouvent toutes une explication liée à d'autres pathologies ou à l'administration d'autre substance iatrogène, ce qui, d'après le principe de plausibilité, rend bien moins probable une quelconque relation de causalité avec l'administration de paracétamol.

## 2. Toxicité

### a. Hépatique

Bien que considéré comme un des composés pharmaceutiques les plus sûrs [35], le paracétamol est la première cause d'insuffisance hépatique aigüe chez l'homme au Royaume Uni et aux États-Unis [67]. Bien que des modifications puissent être observées dès 75 mg/kg en prise unique, la dose toxique est en générale fixée à 150 mg/kg (soit un peu plus de 11g pour un adulte de 75 kg). Les auteurs insistent ainsi sur la notion de facteurs de risque, jouant un rôle clé dans le développement de lésions hépatiques :

- Malnutrition / cachexie
- Troubles alimentaires (anorexie, boulimie)
- Retard de croissance ou cystite fibrosante chez les enfants
- SIDA
- Alcoolisme
- Traitement incluant des enzymes inducteurs hépatiques

La majorité des patients traités pour intoxication au paracétamol étant des personnes âgées (les plus consommateurs de ce médicament et les plus susceptibles de commettre des erreurs de dosage), les études se focalisent particulièrement sur cette population (bien que des cas d'insuffisance après tentatives de suicide soient régulièrement enregistrés). Après administration de 300 mg/kg chez des rats (il est rappelé que les doses toxiques chez le rat sont très élevées, cf. Tableau 15), de légères



modifications ont été observées. Ainsi, une augmentation des ALAT et ASAT est notée à partir de 10 semaines et une nécrose cellulaire à partir de 8 semaines.

Dans notre étude, aucun patient ne présentait de pathologie concomitante entrant dans le classement des facteurs de risque. Les ASAT (et ALAT) ont été monitorées pour un faible nombre et ne montre pas d'augmentation significative, résultat attendu au vu des durées de traitement, n'atteignant jamais les 8 à 10 semaines décrites dans la littérature. Les GLDH, paramètres hépatiques plus spécifiques, n'ont que très peu été étudié car ne faisant pas partie des paramètres entrant dans les « bilans » de base à la clinique équine.

Aucune biopsie hépatique n'a été réalisé sur les patients traités au paracétamol au CISCO.

#### b. Rénale

Bien que les lésions hépatiques soient restées modérées, l'urée, la créatinine et les protéines totales ont été dosées significativement plus élevées que dans les groupes contrôles. [13] Corroborant ces observations, des lésions rénales significatives ont été observées à partir de 4 semaines, évoluant vers une pycnose puis une nécrose des cellules de la capsule de Bowman et des tubules rénaux après 6 semaines. [53]

Seul 10% des patients de l'étude ont développé une hyper-créatininémie durant leur hospitalisation. Tous avaient reçu des AINS, connus pour leur toxicité rénale, avant l'administration de paracétamol. Il serait donc présomptueux de conclure à une relation de cause / conséquence entre l'ingestion de paracétamol et le développement d'une insuffisance rénale. Cependant, la relation inverse peut être discutée : les chevaux développant une insuffisance rénale sont-ils plus susceptibles de recevoir du paracétamol ? En effet, d'après les critères de Bradford Hill précédemment mentionnés, la cohérence, la temporalité, la plausibilité et la preuve expérimentale poussent à conclure sur un lien de causalité.

### V) Couverture analgésique

L'évaluation de l'efficacité de l'administration de molécule analgésique repose sur un suivi régulier. La quantification de la douleur étant subjective, des échelles ont été mise en place, comme développé dans la première partie. Cependant, ces échelles ne sont que très rarement utilisées au CISCO, et aucun des cas de notre étude n'a été monitoré à l'aide d'évaluations objectives. Ainsi, l'estimation de l'efficacité de la couverture analgésique repose sur les commentaires inscrits dans le compte-rendu au cours de l'hospitalisation, ainsi que sur les examens cliniques. En effet, les chevaux hospitalisés ont un examen clinique le matin et le soir à minima (les chevaux en soins intensifs pouvant avoir un examen clinique toutes les heures), et les fréquences cardiaques, fréquences respiratoires, et températures sont

donc consignées. Ces paramètres pouvant être indicateurs d'un état d'inconfort ou de douleur, ils ont également été renseignés sur les graphiques des

Figure 51 à Figure 55. En effet, en l'absence de score de douleur, les paramètres tels que la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire ou la température permettent un suivi de l'évolution de la douleur. Ces paramètres entrent dans des valeurs de référence lorsque l'analgésie est acceptable.

L'observation de ces graphiques et la lecture des compte-rendus laisse donc à penser que la couverture analgésique a été satisfaisante dans la quasi-totalité des cas étudiés. Le cas 4 donne un exemple où le protocole a dû être adapté par manque d'efficacité du paracétamol seul.

## **VI) Limites de l'étude**

La principale limite de cette étude réside dans son aspect rétrospectif et l'absence d'un groupe contrôle. En effet, sans un tel groupe, il est difficile d'attribuer de manière définitive certaines caractéristiques spécifiques à la population étudiée plutôt qu'à la population générale des chevaux admis au CISCO. Cette population de référence est entièrement composée de chevaux atteints de pathologies nécessitant souvent l'administration concomitante d'autres substances pharmaceutiques. Ainsi, la création d'un groupe contrôle exempt de tout traitement susceptible d'influencer les paramètres surveillés est une tâche complexe. Cette absence de groupe contrôle rend difficile la distinction entre les caractéristiques intrinsèques à la population étudiée et celles qui pourraient résulter des traitements administrés. Cette limitation compromet la capacité de l'étude à fournir des conclusions solides sur les effets spécifiques des interventions ou des traitements étudiés, et met en évidence l'avantage des études expérimentales plus rigoureuses pour évaluer précisément l'impact des interventions thérapeutiques sur les populations animales.

Une seconde source potentielle d'erreur découle du système d'archivage et de recherche des dossiers. La transition de logiciel réalisée entre septembre 2023 et février 2024 a entraîné des corruptions de données voire des pertes de certains dossiers, les rendant indisponibles pour l'inclusion dans l'étude. L'identité et le nombre de dossiers concernés étant par définition inconnus, ils n'ont pas été répertoriés dans la catégorie des dossiers « exclus ». Cette lacune dans la collecte des données peut introduire un biais potentiel dans les résultats de l'étude, limitant ainsi sa fiabilité et sa validité.

De plus, le nombre limité de dossiers constitue également un obstacle à l'analyse statistique approfondie de certaines données. En effet, aucune corrélation n'a pu être établie de manière statistiquement significative, bien que certaines tendances semblent émerger. Cette limitation souligne la nécessité d'une collecte de données plus étendue dans le futur pour obtenir des résultats statistiquement robustes et généralisables.

## VII) Études futures

Ce travail fournit une base pour la construction d'études plus poussées ou la conception d'études prospectives. Pour se faire, la mise en place de scores de douleur systématiques sur les chevaux traités au paracétamol est primordiale. Une des échelles présentées en partie I. peut être utilisée. Il est important de garder à l'esprit que ces évaluations seront à réaliser par des étudiants, rarement la même personne, dans des conditions où l'efficacité reste primordiale. L'échelle doit donc être facilement compréhensible et rapidement remplissable sans pour autant perdre en objectivité. Une piste d'exploration serait l'instauration de fiches systématiques devant les box de soins intensifs, à l'image des pratiques dans les services de soins intensifs et d'hôpitaux de canine du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire.

Les résultats prometteurs poussent à une diversification des prescriptions. Il serait donc intéressant de généraliser l'utilisation sur certaines interventions courantes, de façon à former une cohorte homogène plus propice à la comparaison. Un suivi des paramètres hépatiques incluant les ASAT, GGT et GLHD ainsi que des paramètres rénaux (créatinine, bilirubine) avant administration puis hebdomadaire ou bi-hebdomadaire permettrait probablement de conclure plus sûrement sur les effets du paracétamol sur ces organes.

Un frein majeur reste la présentation non adaptée à l'espèce. En effet, la préparation des traitements, particulièrement en hospitalisation lorsque plusieurs chevaux sont concernés, représente un temps considérable (nombre élevé de comprimés, broyage obligatoire). L'observance n'est pas optimale du fait du manque d'appétence de la substance. La poudre est en effet diluée dans l'eau, là où la plupart des confrères utilise des diluants appétants tels que le sirop de maïs.

## CONCLUSION

En conclusion, cette étude rétrospective sur l'utilisation du paracétamol chez les chevaux au Centre International de la Santé du Cheval d'Oniris (CISCO) a permis de mettre en lumière plusieurs aspects cruciaux de son utilisation dans la pratique vétérinaire. Tout d'abord, nous avons observé une évolution des pratiques où le paracétamol est devenu un élément de plus en plus intégré dans la gestion de la douleur chez les équidés, souvent en association avec d'autres médicaments analgésiques. Cette évolution s'accompagne d'une diversification des motifs d'hospitalisation et d'une augmentation de l'expérience des praticiens dans son utilisation.

Les principaux avantages de l'utilisation du paracétamol chez les chevaux résident dans son mécanisme d'action unique, sa forme d'administration orale pratique et sa disponibilité à un coût abordable. Ces caractéristiques en font un choix attrayant pour les praticiens vétérinaires et les propriétaires d'animaux, contribuant ainsi à une gestion efficace de la douleur.

Cependant, malgré ses avantages, il est essentiel de noter les limitations et les risques associés à l'utilisation du paracétamol chez les chevaux. Les complications cliniques et les effets secondaires potentiels, bien que rares, doivent être pris en considération, notamment en ce qui concerne les complications hépatiques et rénales. Une surveillance étroite et une évaluation régulière des paramètres cliniques sont donc nécessaires pour minimiser ces risques.

En outre, cette étude souligne l'importance d'une collecte de données exhaustive et d'une analyse approfondie pour mieux comprendre l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du paracétamol chez les chevaux. Des études futures avec des groupes témoins et des échantillons plus importants pourraient contribuer à affiner nos connaissances et à établir des lignes directrices plus précises pour son utilisation en pratique vétérinaire.

En définitive, bien que des incertitudes subsistent, les résultats de cette étude suggèrent que le paracétamol présente un potentiel prometteur comme option analgésique chez les chevaux, sous réserve d'une utilisation judicieuse et d'une surveillance attentive des patients.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Acetaminophen Market Size & Share Report, 2023 – 2032 [Internet]. Global Market Insights Inc. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/acetaminophen-market>
2. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
3. McKune CM, Murrell JC, Nolan AM, White KL, Wright BD. Nociception and Pain. In: *Veterinary Anesthesia and Analgesia* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2023 Jul 19]. p. 584–623. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119421375.ch29>
4. Himmel NJ, Cox DN. Transient receptor potential channels: current perspectives on evolution, structure, function and nomenclature. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2020 Aug 26;287(1933):20201309.
5. Levinson SR, Luo S, Henry MA. The role of sodium channels in chronic pain. *Muscle & Nerve*. 2012;46(2):155–65.
6. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267–84.
7. brian K, Riazi S, Sawhney M. *La douleur aiguë, un guide de poche*. Institut de cardiologie de Montréal; 2016.
8. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010 Nov 1;120(11):3779–87.
9. Neirinckx E, Vervaeet C, De Boever S, Remon JP, Gommeren K, Daminet S, et al. Species comparison of oral bioavailability, first-pass metabolism and pharmacokinetics of acetaminophen. *Research in Veterinary Science*. 2010 Aug 1;89(1):113–9.
10. Libert F, Bonnefont J, Bourinet E, Doucet E, Alloui A, Hamon M, et al. Acetaminophen: A Central Analgesic Drug That Involves a Spinal Tropisetron-Sensitive, Non-5-HT<sub>3</sub> Receptor-Mediated Effect. *Mol Pharmacol*. 2004 Sep 1;66(3):728–34.
11. Mallet C, Eschalier A, Daulhac L, Mallet C, Eschalier A, Daulhac L. Paracetamol: Update on its Analgesic Mechanism of Action. In: *Pain Relief - From Analgesics to Alternative Therapies* [Internet]. IntechOpen; 2017 [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/53673>
12. Engelking LR, Blyden GT, Lofstedt J, Greenblatt D j. Pharmacokinetics of antipyrine, acetaminophen and lidocaine in fed and fasted horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1987;10(1):73–82.
13. Mercer MA, McKenzie HC, Davis JL, Wilson KE, Hodgson DR, Cecere TE, et al. Pharmacokinetics and safety of repeated oral dosing of acetaminophen in adult horses. *Equine Veterinary Journal*. 2020;52(1):120–5.

14. Mercer MA, Davis JL, McKenzie HC, Byron CR, Kelleher ME, Trager L, et al. Pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of acetaminophen (paracetamol) in adult horses with naturally occurring chronic lameness. *Equine Veterinary Journal*. 2024;56(1):202–14.
15. Stocker ME, Montgomery JE. Serum paracetamol concentrations in adult volunteers following rectal administration. *British Journal of Anaesthesia*. 2001 Oct 1;87(4):638–40.
16. Pharmacokinetics of paracetamol in the Thoroughbred horse following an oral multi-dose administration. [cited 2023 Oct 18]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvp.13024>
17. Pesko B, Habershon-Butcher J, Muir T, Gray B, Taylor P, Fenwick S, et al. Pharmacokinetics of paracetamol in the Thoroughbred horse following an oral multi-dose administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2022;45(1):54–62.
18. Pharmacokinetics and clinical efficacy of acetaminophen (paracetamol) in adult horses with mechanically induced lameness - Mercer - 2023 - *Equine Veterinary Journal* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://beva.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/evj.13601>
19. Mercer MA, Davis JL, McKenzie HC, Messenger KM, Schaefer E, Council-Troche RM, et al. Pharmacokinetics and efficacy of orally administered acetaminophen (paracetamol) in adult horses with experimentally induced endotoxemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2023;37(2):718–27.
20. Gold JR, Grubb T, Court M, Villarino NF. Pharmacokinetics of single dose administration of three increasing doses of acetaminophen per os in 1–3-month-old foals. *Equine Veterinary Journal*. 2023;55(5):891–8.
21. Gold JR, Grubb T, Court MH, Villarino NF. Pharmacokinetics of acetaminophen after a single Oral administration of 20 or 40 mg/kg to 7–9 Day-old foals. *Front Vet Sci*. 2023 Jul 6;10:1198940.
22. Faivre C, Wong DM, Villarino NF, Court M, Gold JR. Pharmacokinetics of multiple oral doses of acetaminophen in equine neonates. *American Journal of Veterinary Research* [Internet]. 2023 Jul 25 [cited 2024 Mar 6];84(9). Available from: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/84/9/ajvr.23.04.0079.xml>
23. Slim K, Joris J, Beloeil H. Anastomoses coliques et anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). *Journal de Chirurgie Viscérale*. 2016 Aug 1;153(4):281–8.
24. Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit*. 2002 Dec 27;8(12):BR496–503.
25. Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D. Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Jul;298(1):7–14.
26. Mallet C, Barrière DA, Ermund A, Jönsson BAG, Eschalier A, Zygmunt PM, et al. TRPV1 in Brain Is Involved in Acetaminophen-Induced Antinociception. *PLoS One*. 2010 Sep 17;5(9):e12748.
27. Ohashi N, Kohno T. Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 29];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.580289>

28. Pini LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *European Journal of Pharmacology*. 1996 Jul 11;308(1):31–40.
29. Tjølsen A, Lund A, Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *European Journal of Pharmacology*. 1991 Feb 7;193(2):193–201.
30. Tiippana E, Hamunen K, Kontinen V, Kalso E. The Effect of Paracetamol and Tropicisetron on Pain: Experimental Studies and a Review of Published Data. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2013;112(2):124–31.
31. Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: First evidence of a central serotonergic mechanism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006;79(4):371–8.
32. Raffa RB, Stone DJ, Tallarida RJ. Discovery of ‘self-synergistic’ spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Oct;295(1):291–4.
33. Raffa RB, Walker EA, Sterious SN. Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). *Eur J Pharmacol*. 2004 Oct 25;503(1–3):209–10.
34. Feldberg W, Gupta KP. Pyrogen fever and prostaglandin-like activity in cerebrospinal fluid. *J Physiol*. 1973 Jan;228(1):41–53.
35. Bloukh S, Wazaify M, Matheson C. Paracetamol: unconventional uses of a well-known drug. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2021 Dec 1;29(6):527–40.
36. Satoshi Hatanaka, Masaki Kondoh, Keiko Kawarabayashi, Kazuhisa Furuhashi. The measurement of gastric emptying in conscious rats by monitoring serial changes in serum acetaminophen level. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 1994 Jun 1;31(3):161–5.
37. Doherty TJ, Andrews FM, Provenza MK, Frazier DL. Acetaminophen as a marker of gastric emptying in ponies. *Equine Veterinary Journal*. 1998;30(4):349–51.
38. Bartholomé R, Salden B, Vrolijk MF, Troost FJ, Masclee A, Bast A, et al. Paracetamol as a Post Prandial Marker for Gastric Emptying, A Food-Drug Interaction on Absorption. *PLoS One*. 2015 Sep 9;10(9):e0136618.
39. Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PV, et al. Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. *Journal of Small Animal Practice*. 2014;55(6):E10–68.
40. Guedes A. Pain Management in Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2017 Apr 1;33(1):181–211.
41. Yemnga B, Lavand’homme P. De la « Preemptive Analgesia » à l’algésie préventive. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 2013 Sep 1;14(4):187–91.
42. Yoo JS, Ahn J, Buvanendran A, Singh K. Multimodal analgesia in pain management after spine surgery. *Journal of Spine Surgery*. 2019 Sep;5(Suppl 2):S154–9.
43. Paracétamol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/paracetamol-2649.html>

44. Index des RCP [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://www.ircp.anmv.anses.fr/results.aspx>
45. PRACETAM® 20 % Poudre orale pour porcs - Med'Vet [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://med-vet.fr/produits/medicament/ba8d5f5b-b7e8-49ee-9e38-dbdb66c7d18a>
46. Search | UPD [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: [https://medicines.health.europa.eu/veterinary/en/search?f%5B0%5D=active\\_substance%3A590160](https://medicines.health.europa.eu/veterinary/en/search?f%5B0%5D=active_substance%3A590160)
47. Product Information Database [Internet]. [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/product/A001475>
48. Animal Drugs @ FDA [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/views/#!/search>
49. Högestätt ED, Jönsson BAG, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP, et al. Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System \*. *Journal of Biological Chemistry*. 2005 Sep 9;280(36):31405–12.
50. Boyd EM, Berezky GM. Liver necrosis from paracetamol. *Br J Pharmacol Chemother*. 1966 Mar;26(3):606–14.
51. Dixon MF, Nimmo J, Prescott LF. Experimental paracetamol-induced hepatic necrosis: A histopathological study. *The Journal of Pathology*. 1971;103(4):225–9.
52. Placke ME, Wyand DS, Cohen SD. Extrahepatic lesions induced by acetaminophen in the mouse. *Toxicol Pathol*. 1987;15(4):381–7.
53. Blazka ME, Elwell MR, Holladay SD, Wilson RE, Luster MI. Histopathology of acetaminophen-induced liver changes: role of interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha. *Toxicol Pathol*. 1996;24(2):181–9.
54. Gupta RC, editor. Copyright. In: *Veterinary Toxicology (Second Edition)* [Internet]. Boston: Academic Press; 2012 [cited 2023 Oct 18]. p. iv. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123859266000557>
55. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther*. 1973 Oct;187(1):185–94.
56. Fisher ES, Curry SC. Chapter Ten - Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity. In: Ramachandran A, Jaeschke H, editors. *Advances in Pharmacology* [Internet]. Academic Press; 2019 [cited 2023 Oct 17]. p. 263–72. (Drug-induced Liver Injury; vol. 85). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054358918300504>
57. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: Pathophysiology, clinical manifestations, and management - PMC [Internet]. [cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550099/>
58. West E, Bardell D, Morgan R, Senior M. Use of acetaminophen (paracetamol) as a short-term adjunctive analgesic in a laminitic pony. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2011 Sep 1;38(5):521–2.

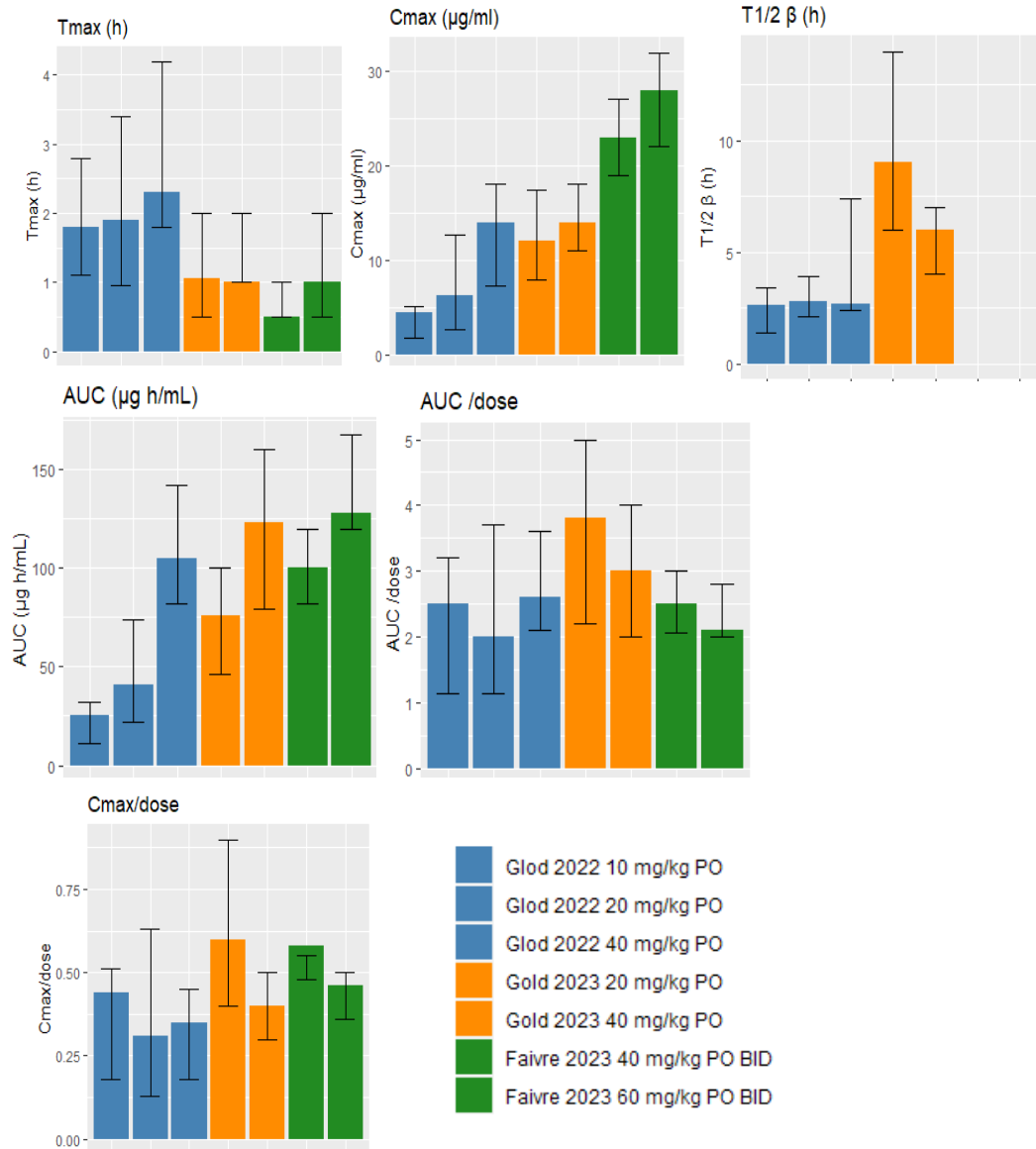


59. Tavanaeimanesh H, Azarnoosh A, Ashar FS, Dehghan MM, Mohebbi Z, Akbarinejad V, et al. Comparison of Analgesic Effects of a Constant Rate Infusion of Both Tramadol and Acetaminophen Versus those of Infusions of Each Individual Drug in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2018 May 1;64:101–6.
60. Bruniges N, Milner P, Bardell D. The use of multimodal analgesia in the management of suspected extremity compartment syndrome in the pelvic limb of a horse. *Equine Veterinary Education*. 2019;31(7):354–62.
61. Mann-Whitney Table | Real Statistics Using Excel [Internet]. [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://real-statistics.com/statistics-tables/mann-whitney-table/>
62. Mann Whitney Testing with Minitab - Lean Sigma Corporation [Internet]. 2015 [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://leansigmacorporation.com/mann-whitney-testing-with-minitab/>
63. Jeong HE, Bea S, Yoon D, Jung J, Park SM, Jeon J, et al. A study of the regional differences in propacetamol-related adverse events using VigiBase data of the World Health Organization. *Sci Rep*. 2022 Dec 13;12:21568.
64. Oracle BI Interactive Dashboards - PWS.Reports [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Dashboard>
65. EUR-Lex - 124256 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=LEGISSUM:124256>
66. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965 May;58(5):295–300.
67. Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. *BMJ*. 2011 Apr 19;342:d2218.

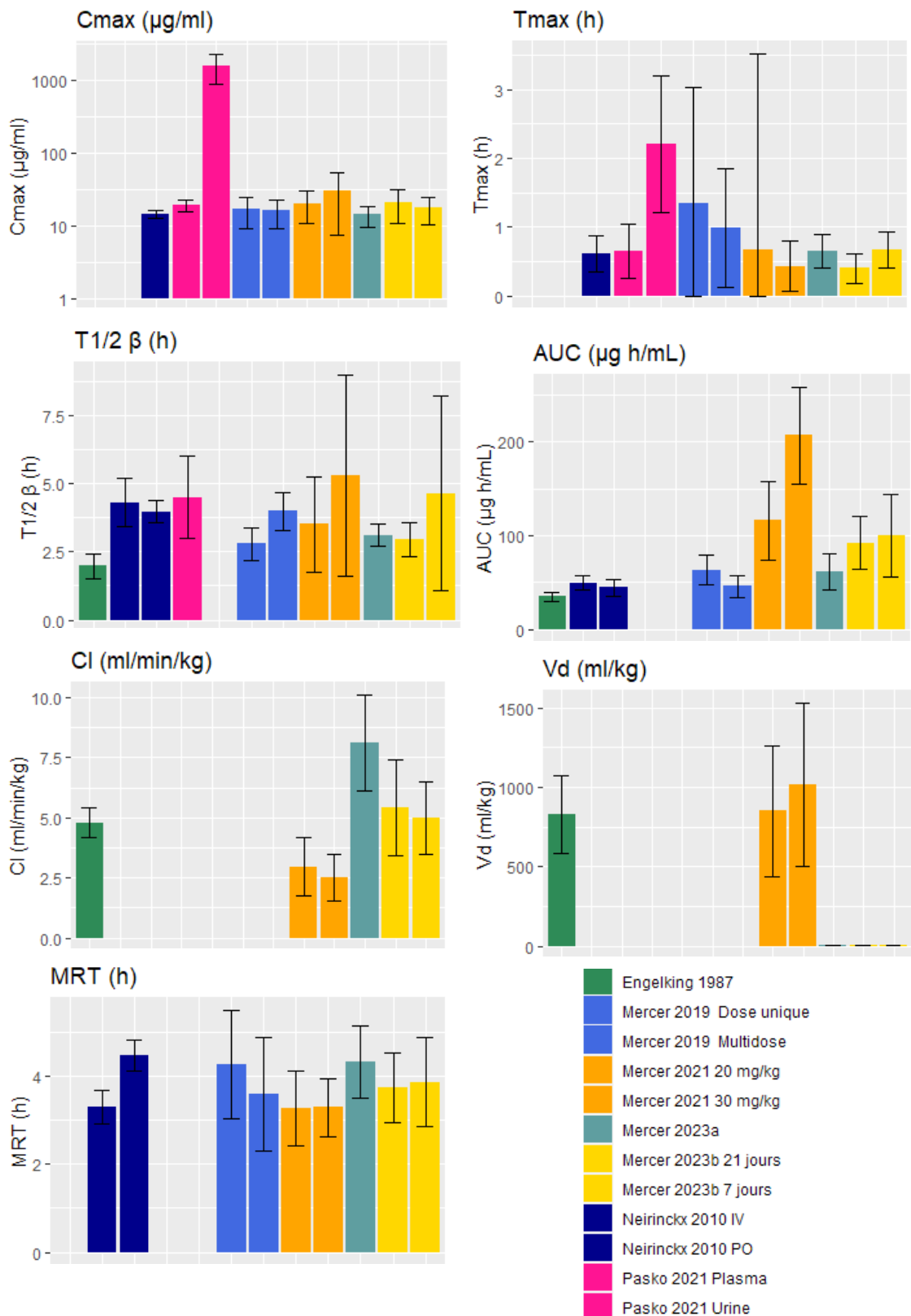
## ANNEXES

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
<b>1</b>	<= J0	< J0		Group	Values	Rank		n1	=NB(A:A)
<b>2</b>	46	26		1	15	5		n2	=NB(B:B)
<b>3</b>	19	62		1	15	6		n2*n1	=I1*I2
<b>4</b>	33	34		1	16	7		n1+1	=I1+1
<b>5</b>	97	151		1	17	9		n2+1	=I2+1
<b>6</b>	15	53		1	19	12		middle term1	=I1*I4/2
<b>7</b>	120	59		1	19	13		middle term2	=I2*I5/2
<b>8</b>	40	13		1	20	14		R1	=SOMME(F2:F38)
<b>9</b>	71	22		1	21	15		R2	=SOMME(F39:F72)
<b>10</b>	33	28		1	22	16			
<b>11</b>	26	23		1	22	17		U1	=I1*I2+I6-I8
<b>12</b>	28	62		1	23	20		U1	=I2*I3+I7-I9
<b>13</b>	177	23		1	24	24			
<b>14</b>	34	14		1	26	26		<i>u_stat</i>	=MIN(I11:I12)
<b>15</b>	22	17		1	26	27		<i>u_critical</i>	458
<b>16</b>	65	35		1	28	29			
<b>17</b>	38	29		1	29	32			➔ <b>unsignifiant</b>

*Annexe 1 : Extrait d'une feuille de calcul statistique*



Annexe 2 : Synthèse graphique des résultats des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez le poulain [20–22]



Annexe 3 : Synthèse graphique des résultats des études pharmacocinétiques sur l'administration d'acétaminophène chez l'adulte [12,13,17-19]



J	REF	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
-22	25,00												46,00									
-20	25,00						19,00															
-14	25,00		33,00																			
-13	25,00																		97,00			
-11	25,00																					
-10	25,00										120,00											
-9	25,00																					
-7	25,00													71,00								
-5	25,00	33,00			65,00																	
-4	25,00							26,00				38,00										
-3	25,00					28,00													20,00			
-2	25,00									177,00												19,00
-1	25,00			34,00											95,00		22,00		40,00			
0	25,00	22,00	37,00						68,00							29,00					17,00	
1	25,00																					
2	25,00									62,00												
4	25,00																					
5	25,00													151,00								
6	25,00												53,00									
7	25,00									59,00	52,00											
8	25,00					13,00															24,00	
9	25,00		22,00												164,00							
10	25,00																					
11	25,00	23,00																		51,00		
12	25,00								62,00													
13	25,00	23,00																				
14	25,00																14,00					
15	25,00		17,00																		22,00	

17	25,00																			
20	25,00																			
22	25,00																		32,00	
23	25,00																			
25	25,00	17,00																		
26	25,00																			31,00

Annexe 4 : Valeur des analyses de GGT suivant le nombre de jours avant ou après administration de paracétamol (1/2)

<b>J</b>	<b>REF</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>39</b>
-22	25,00																			
-20	25,00																			
-14	25,00																			
-13	25,00																			
-11	25,00															15,00				
-10	25,00																			
-9	25,00												40,00							
-7	25,00																			
-5	25,00																			
-4	25,00																			
-3	25,00				21,00															
-2	25,00	19,00						16,00		76,00										
-1	25,00		24,00	15,00		26,00			53,00					115,00				23,00		
0	25,00						44,00										56,00			61,00
1	25,00				26,00												23,00			28,00
2	25,00													110,00						
4	25,00				34,00											14,00				
5	25,00																			
6	25,00					37,00	37,00													
7	25,00																		16,00	

8	25,00																		
9	25,00																		
10	25,00									28,00									
11	25,00																		
12	25,00																12,00		
13	25,00																		
14	25,00								36,00										
15	25,00																		
17	25,00												35,00						
20	25,00						29,00												
22	25,00																		
23	25,00						34,00												
25	25,00																		
26	25,00	31,00																	

*Annexe 5 : Valeur des analyses de GGT suivant le nombre de jours avant ou après administration de paracétamol (2/2)*



**Elodie RABY**

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR L'UTILISATION DU PARACÉTAMOL AU CENTRE INTERNATIONAL DE LA SANTÉ DU CHEVAL D'ONIRIS

RETROSPECTIVE STUDY ON THE USE OF PARACETAMOL AT THE CENTRE INTERNATIONAL DE LA SANTÉ DU CHEVAL D'ONIRIS

**Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire** : Nantes, le 19/07/24

RESUME en français (652 caractères)

Cette thèse rétrospective explore l'utilisation du paracétamol chez les chevaux, analysant les pratiques et les résultats au Centre International de la Santé du Cheval d'Oniris. Elle révèle une intégration progressive du paracétamol dans la gestion de la douleur équine, mettant en avant ses avantages pratiques et son accessibilité économique. Cependant, les complications potentielles et les effets indésirables exigent une surveillance attentive. Malgré les incertitudes persistantes, cette étude suggère que le paracétamol pourrait se révéler une alternative analgésique prometteuse en médecine équine, sous réserve d'une administration judicieuse.

SUMMARY in English (590 characters)

This retrospective thesis delves into the utilization of paracetamol in horses, studying practices and outcomes at the International Centre for Equine Health at Oniris. It unveils a progressive incorporation of paracetamol into equine pain management, underscoring its practical benefits and economical accessibility. Nevertheless, potential complications and adverse effects necessitate vigilant oversight. Despite lingering uncertainties, this study intimates that paracetamol could emerge as a promising analgesic alternative in equine medicine, contingent upon judicious administration.

MOTS CLES : paracétamol, cheval

DATE DE SOUTENANCE : 19/07/24